

Futuro del tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares

JUAN TAMARGO, EVA DELPÓN

*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid*

En los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, ictus, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca) representan la principal causa de mortalidad. En España, esta patología es responsable de casi el 40% de los fallecimientos anuales, duplicando casi los producidos por la segunda causa de mortalidad, el cáncer. Esta alta prevalencia, que es de prever que siga aumentando en un futuro inmediato dado el aumento progresivo de las expectativas de vida de la población, asociada a la alta morbimortalidad y a los elevados gastos económicos que las enfermedades cardiovasculares conllevan, explica el gran interés por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, más eficaces y seguras que las actualmente disponibles. El desarrollo de estas nuevas estrategias debe de ser el resultado lógico de un sólido conocimiento de la fisiopatología del proceso a tratar. Es el desconocimiento de ésta el que limita el diseño racional de dichas estrategias y explica el fracaso de fármacos en los que se habían depositado grandes esperanzas. Una alternativa a la farmacología tradicional es la terapia génica. Aunque originalmente fue diseñada para modificar la expresión de un gen específico en las células somáticas del paciente, hoy sus aplicaciones son mucho más amplias, utilizándose también para la transferencia génica de citocinas, hormonas, anticuerpos o proteínas modificadas.

En este capítulo, revisaremos las perspectivas terapéuticas que en un futuro próximo podrán ser utilizadas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Algunos fármacos son «viejos conocidos», que pre-

sentan aplicaciones para las que no fueron diseñados originalmente; otros se encuentran en fase de desarrollo experimental o clínico, por lo que hemos de esperar a que los ensayos clínicos controlados confirmen o rechacen las expectativas que en ellos hemos depositado.

I. INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca (IC) representa la principal causa de hospitalización en pacientes de más de 65 años y conlleva importantes gastos, representando casi un 2% del gasto sanitario anual en España. Su prevalencia sigue aumentando, habiéndose calculado que 50 de los 1000 millones de personas que viven en los 47 países que forman parte de la Sociedad Europea de Cardiología presentan problemas relacionados con la IC. A pesar de que en ensayos clínicos bien diseñados, los inhibidores del enzima de conversión (IECA), bloqueantes β -adrenérgicos y la espironolactona han reducido en más de un 35%, la mortalidad de los pacientes con IC sigue siendo muy alta. De hecho, un 50% de los pacientes diagnosticados de IC ha fallecido en menos de 5 años, mientras que la mortalidad por cáncer de colon o de próstata es muy inferior en ese mismo periodo de tiempo (25% y 5%, respectivamente). Estas cifras confirman la necesidad de disponer de nuevos fármacos para reducir o retrasar la evolución de la enfermedad.

El desarrollo racional de nuevos fármacos se basa en el conocimiento de la fisiopatología del proceso. Así, entre 1950-1970 se pensaba que la IC era un síndrome congestivo y se trataba con digitálicos y diuréticos; entre 1970 y 1990 se pensaba que era un problema hemodinámico y se introdujeron fármacos vasodilatadores. En los años 90 se puso de manifiesto la importancia de la activación neurohumoral en la evolución de la IC, lo que llevó a la introducción de los bloqueantes β -adrenérgicos y de los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la actualidad, sabemos que la IC conlleva cambios en la estructura ventricular, en el metabolismo cardíaco y en la cinética del calcio, que representan nuevas dianas de potencial interés terapéutico. Los fármacos actualmente en desarrollo los agrupamos en 4 apartados (Tabla 1).

TABLA 1

Nuevos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

-
- A. Moduladores neurohumorales
1. Peptidos natriuréticos auriculares: nesiritida, vasonatrida, anaritida, mini ANP
 2. Inhibidores de vasopectidasas:
 - IECA+EPN: omapatrilato, fasidotril, mixanprilo, sampatrilato, CGS30440, MDL100,240, Z13752A
 3. Antagonistas de los receptores de la endotelina
 - ET_A: darusentán, sitasentán, A127722, BQ-123, EMD1229646/94246, PD151242/182874
 - ET_B: A192621, BQ788, IRL2500/2659, Ro468443
 - ET_A/ET_B: bosentán, enrasertán, tazosentán, BQ-610, L749329/745142, PD145065/142983
 4. Antagonistas del TNF α : pentoxifilina, FR167653, candesartán, β -bloqueantes
 5. Antagonistas de los receptores de la vasopresina:
 - V1A/V2: conivaptán
 - V2: tolvaptán (OPC-41061), OPC-31260, VPA-985, SR-121463
 6. Antagonistas de la aldosterona: eplerenona
 7. Otros fármacos:
 - Antagonistas de los receptores A1 (BF9714)
 - Simpaticolíticos: nepicastat, nolomirona
 - Fármacos que mejoran el metabolismo cardíaco: carnitina, etoxomir, hormona del crecimiento, ranolazina, etoxomir
 - IECAs, β -bloqueantes, ARAII, espironolactona
 - Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II: candesartán, eprosartán, forasartán, irbesartán, olmesartán, ripisartán, tasosartán, telmisartán
- B. Nuevos inotrópicos positivos: levosimendán
- C. Modulación del remodelado ventricular Inhibidores de metaloproteinasas: hidroxamatos (batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat), β -bloqueantes, glucocorticoides, tetraciclinas, CP-471,474, PD166793 Antagonistas de la plasmina
- D. Terapia génica
-

ECA: enzima de conversión de la angiotensina. EPN: endopeptidasa neutra.

A. Moduladores neurohumorales

La IC se acompaña de una marcada activación neurohumoral, habiéndose demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de aquellos mediadores que producen vasoconstricción (que aumenta las resistencias

vasculares periféricas y coronarias), retención hidrosalina y edemas y efectos mitogénicos (catecolaminas, sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina-1, vasopresina) y una disminución de los que presentan propiedades vasodilatadoras, natriuréticas y antiproliferativas (péptidos natriuréticos, dopamina, óxido nítrico-NO). En un intento de contrarrestar la activación neurohumoral se están desarrollando:

1. *Péptidos natriuréticos auriculares*. Juegan un importante papel en la regulación de la presión arterial y del volumen extracelular. Se han descrito 3 péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular (péptido natriurético auricular-ANP, 28 aminoácidos), al aumento de la presión y del volumen ventricular (péptido B-BNP, 32 aminoácidos) y al cizallamiento endotelial (péptido C-CNP, 22 aminoácidos). Los niveles plasmáticos de ANP y BNP aumentan en pacientes con IC, infarto de miocardio, hipertensión arterial, insuficiencia renal terminal, cirrosis y ascitis. En pacientes con IC sintomática, los niveles plasmáticos de BNP han demostrado ser un excelente marcador de su evolución y de la efectividad del tratamiento. Estos péptidos actúan sobre 3 tipos de receptores específicos, denominados A, B y C. La interacción de los péptidos con los receptores A y B estimula la actividad de la guanilato ciclasa particulada y aumenta los niveles celulares de GMPc. Como consecuencia, producen vasodilatación arterio-venosa sistémica (disminuyen pre y poscarga) y coronaria y natriuresis, inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (disminuyen la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y de aldosterona por la zona glomerulosa del córtex adrenal) y ejercen acciones antiproliferativas sobre las células musculares cardíacas y lisas vasculares. Además, producen vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y constricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración incluso en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. El ANP inhibe la reabsorción de Na y agua producida por la angiotensina II a nivel del túbulo proximal y por la vasopresina en el túbulo colector, produciendo diuresis y natriuresis. El CNP produce mínimos efectos natriuréticos y vasodilatadores venosos, pero es un potente vasodilatador arterial y exhibe efectos antimitogénicos.

La administración de BNP recombinante humano (nesiritida) aumenta el volumen minuto y disminuye la sintomatología (disnea, fatiga) en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensada. Por vía i.v.

sus acciones aparecen al cabo de 15 minutos y presenta una semivida de 18-24 minutos, ya que se degrada por la endopeptidasa neutra; ello que obliga a administrarlo en infusión i.v. continua (0.015-0.03 $\mu\text{g/kg/min}$). Sin embargo, desconocemos sus efectos sobre la mortalidad. En la actualidad, se estudian nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante: ANP α (28 aminoácidos), mini ANP (15 aminoácidos), anaritida (ANP de 25 aminoácidos) y vasonatrida (quimera de ANP y CNP).

2. *Inhibidores de las vasopeptidasas.* Son fármacos que inhiben tres metalopeptidasas: la endopeptidasa neutra (EPN) y las enzimas convertidoras de la angiotensina II-ECA y de la endotelina-1 (ECE). El fármaco más representativo es el omapatrilato, un inhibidor mixto de ECA y EPN, que aumenta los niveles plasmáticos de diversos mediadores vasodiladores (péptidos natriuréticos, adrenomedulina, cininas, prostaciclina-PGI₂, NO) y disminuye la de diversos vasoconstrictores (angiotensina II-AII, tono simpático). El estudio IMPRESS ha demostrado que en pacientes con ICC, el omapatrilato es más efectivo que el lisinopril para mejorar la sintomatología y reducir la mortalidad y la rehospitalización por insuficiencia cardíaca a medio plazo. Recientemente, el estudio OVERTURE, realizado en pacientes con ICC, en clase funcional II-IV y de los que un tercio era diabético, ha demostrado que el omapatrilato es tan efectivo como el enalapril para reducir la morbimortalidad en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, tanto este estudio como el OCTAVE han confirmado la aparición de cuadros de angioedema en los pacientes tratados con omapatrilato, lo que ha detenido la comercialización del producto. En el estudio OCTAVE la incidencia de angioedema era 3 veces superior que en los pacientes tratados con un IECA (2.17% vs 0.68%), mientras que en el OVERTURE era del 0,8% en los pacientes tratados con omapatrilato y del 0.5% en los tratados con enalapril.

3. *Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (ET-1).* La ET-1 es un péptido que actúa sobre receptores ET_A (produciendo vasoconstricción, retención hidrosalina, efectos proliferativos-hipertrofia cardíaca y liberación noradrenalina y AII) y receptores ET_B (produciendo vasodilación al liberación desde las células endoteliales NO y eicosanoides). En la ICC están aumentados los niveles plasmáticos de ET-1, particularmente en los pacientes con congestión pulmonar y disminuye la expresión de receptores ET_B, observándose que estos cambios se asocian a un peor pronósti-

co. De los numerosos antagonistas de la ET-1 existentes, el bosentán (estudios ENABLE-1 y 2) y el tezosentán (estudios RITZ1-4), no han demostrado ser superiores al tratamiento convencional (diuréticos, digoxina e IECA) para reducir la morbimortalidad. Por el contrario, el enrasentán (estudio ENCOR) aumentaba la morbimortalidad, triplicando las hospitalizaciones y muy recientemente, el estudio RITZ-4 demostraba que el tezosentán exhibía acciones proisquémicas en pacientes con IC descompensada y el estudio EARTH que el darusentán, un bloqueante selectivo de los receptores ETA, no modifica los parámetros hemodinámicos en pacientes con IC. Por tanto, no parece que el bloqueo de los receptores de la ET-1 ofrezca muchas perspectivas en el futuro tratamiento de la IC.

4. *Inhibidores de citocinas.* Esta familia de proteínas incluye interleucinas (ILs), interferones, factores de estimulación de colonias (CSFs), cimiocinas (RANTES, proteína quimiotáctica de monocitos-MCP-1) y citotoxinas (factor de necrosis tumoral α -TNF α). Las citocinas son producidas por las células endoteliales, linfocitos T, monocitos y macrófagos en respuesta a diversos estímulos y participan en el proceso inflamatorio de la placa de ateroma y en la progresión de la ICC.

El TNF α deprime la contractilidad cardíaca, aumenta el catabolismo proteico y la producción de radicales libres y produce disfunción endotelial, dilatación e hipertrofia ventriculares, activación neurohormonal y apoptosis de los cardiomiocitos. Los niveles plasmáticos de TNF α y la densidad de sus receptores (TNF-R1 y TNF-R2) aumentan en pacientes con ICC, particularmente en aquéllos con caquexia. El etanercept es una proteína de fusión formada por dos moléculas de ligandos solubles para los receptores TNF α -R2 fusionados a la fracción Fc de la IgG humana, que se fija al TNF α e inhibe su unión a sus receptores de membrana. En estudios a corto plazo, mejora los síntomas y aumenta la tolerancia al ejercicio, pero estos efectos desaparecen en tratamientos crónicos, razón por la que los estudios RENAISSANCE y RECOVER han sido recientemente suspendidos. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio ATTACH, que demostraba que el tratamiento con infliximab (5 y 10 mg/kg durante 28 semanas) aumentaba las hospitalizaciones y la mortalidad por IC a la dosis más alta ensayada.

La pentoxifilina inhibe la producción del TNF α y, a dosis a las que no modifica la presión arterial o la frecuencia cardíaca, mejora la sinto-

matología, la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática. Sin embargo, desconocemos sus efectos a largo plazo o sobre la mortalidad. Otros inhibidores de citocinas se muestran en la Tabla 1. Debemos llamar la atención sobre el hallazgo de que algunos fármacos que sí reducen la morbilidad del paciente con IC (candesartán, β -bloqueantes) disminuyen los niveles plasmáticos de TNF α .

5. *Antagonistas de los receptores de la vasopresina.* Esta neurohormona hipotálamica se libera por diversos estímulos (aumento de la osmolaridad plasmática, hipotensión, AII). La vasopresina actúa sobre dos tipos de receptores, V1 (subtipos V1A y V1B) y V2. Los receptores V1A se localizan en las células musculares lisas vasculares (CMLV), plaquetas, células mesangiales, túbulo colector, sistema nervioso central e hígado y su estimulación produce vasoconstricción arterio-venosa e hipertrofia cardíaca. La estimulación de los receptores V1B, localizados en la hipófisis anterior, facilitan la liberación de ACTH y la de los receptores V2, localizados en el túbulo colector, facilitan la reabsorción de agua libre.

El conivaptán (YM-087) es un antagonista de los receptores V1A (cuya estimulación produce vasoconstricción arterial e hipertrofia cardíaca) y V2 (su estimulación aumenta la reabsorción de agua a nivel del túbulo colector), que aumenta la diuresis y el aclaramiento de agua libre con mínima pérdida de Na. Por ello, podría ser de gran utilidad en pacientes con IC, edemas e hiponatremia, que con frecuencia presentan resistencia a los diuréticos tiazídicos o del asa. De hecho, el conivaptán aumenta la excreción urinaria incluso en pacientes resistentes a furosemida. En la actualidad, se encuentran en desarrollo clínico dos antagonistas selectivos de los receptores V2 (OPC-41061 o Tolvaptán, VPA-985) en pacientes con IC. Sin embargo, desconocemos los efectos de todos estos fármacos sobre la activación neurohumoral y la morbilidad en pacientes con IC.

5. *Antagonistas de la aldosterona.* La sobrecarga de presión ventricular aumenta la producción de matriz extracelular por los fibroblastos cardíacos y disminuye la distensibilidad ventricular en pacientes con HTA, hipertrofia cardíaca e IC. La AII (vía receptores AT1) y la aldosterona aumentan la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca, si bien la li-

beración de aldosterona es independiente de la de AII, aumentando la matriz extracelular incluso en presencia de un IECA. Dosis subpresoras de espironolactona, un antagonista de los receptores de la aldosterona, reduce la fibrosis cardíaca, mejora la distensibilidad ventricular y disminuye la morbimortalidad en pacientes con IC. Recientemente, el estudio EPHESUS analizó los efectos de la eplerenona, otro antagonista de la aldosterona, en pacientes hipertensos con hipertrofia cardíaca e infarto de miocardio previo, demostrando que este fármaco reducía la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular. La eplerenona presenta una alta afinidad por el receptor mineralocorticoideo y una baja afinidad por los receptores estrogénicos y de progesterona (< 1% y 0.1% de la de la espironolactona), lo que se traduce en una menor incidencia de ginecomastia e hiperpotasemia que con la espironolactona. Una ventaja adicional de ambos antagonistas de la aldosterona es que su efecto beneficioso persiste en pacientes tratados con β -bloqueantes e IECA, algo que no sucede con los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAI).

6. *Otros fármacos.* En la actualidad, se evalúa la seguridad y eficacia de diversos antagonistas de los receptores A1 de la adenosina (BF9719, que produce una vasodilatación selectiva de la arteriola glomerular aferente y una acción natriurética como consecuencia de sus efectos sobre los túbulos proximal y distal), el nepicastat (inhibidor de la dopamina- β -hidroxilasa que aumenta la síntesis y liberación de dopamina), la nolomirona (agonista de los receptores presinápticos α_2 y DA2 que disminuye la liberación de noradrenalina y el tono simpático) y fármacos que mejoran el metabolismo cardíaco. Dentro de este último grupo se encuentran la carnitina, la hormona del crecimiento-GH, la ranolazina (activa piruvato-deshidrogenasa y la oxidación de la glucosa y los niveles de ATP) y el etoxomir (inhibidor de la carnitina-palmitoil-transferasa). La GH produce, a corto plazo, una mejoría hemodinámica y funcional en enfermos con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada, pero desconocemos sus efectos a largo plazo. En pacientes con diabetes tipo I, nefropatías o caquexia disminuye la expresión de receptores para GH, pudiendo aparecer resistencia a sus acciones.

7. *Los viejos fármacos.* Aún quedan importantes lagunas en nuestro conocimiento acerca de las acciones de fármacos que ya han demos-

trado su seguridad y eficacia en pacientes con ICC (IECAs, β -bloqueantes, ARAII, espironolactona). A pesar de su indudable eficacia, los IECAs y los β -bloqueantes se prescriben poco (a menos del 50% de los pacientes) y a dosis inferiores a las utilizadas en los ensayos clínicos (desconocemos el posible beneficio que su uso conlleva) y desconocemos su utilidad en mujeres, ancianos, pacientes con disfunción diastólica o que reciben antiinflamatorios no esteroideos. Muy recientemente, el estudio CHARM ha demostrado que: a) en pacientes con IC sintomática e intolerancia a los IECAs, el candesartán reduce la mortalidad y morbilidad cardiovascular (CHARM-alternative). b) la adición de candesartán a un IECA (y β -bloqueante), produce una importante reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con IC (CHARM-added); este beneficio se obtiene con relativamente pocos efectos adversos, aunque hay un incremento del riesgo de hipotensión, hiperkalemia y disfunción renal. c) En pacientes con IC y fracción de eyección $>40\%$ tratados con un IECA, el candesartán (CHARM-preserved) no modifica la mortalidad, pero reduce las hospitalizaciones por IC y la aparición de diabetes mellitus.

Muy importantes son los resultados del estudio COMET, que han demostrado que el carvedilol produce una mayor reducción de la mortalidad en pacientes con IC, lo que le convierte en el β -bloqueante de elección en la IC. Este estudio ha permitido calcular que el carvedilol prolonga en 1,4 años la vida del paciente con IC más que los bloqueantes β_1 -selectivos. En la actualidad, el estudio SENIORS analiza los efectos del nebivolol en ancianos y el VALIANT los del valsartán en pacientes con disfunción ventricular e infarto de miocardio previo.

B. Nuevos fármacos inotrópicos positivos: Fármacos que aumentan la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles

Los fármacos que aumentan la contractilidad cardíaca (inotrópicos positivos) fueron los primeros utilizados en el tratamiento de la IC. Sin embargo, la mayoría de los inotrópicos positivos (simpaticomiméticos: dopamina, dobutamina, floxequinán; inhibidores de fosfodiesterasa III: amrinona, milrinona, enoximona, vesraninona) aumentan la mortalidad; la excepción es la vieja digoxina, que en el estudio DIG demostró que no

modificaba la mortalidad, pero reducía la sintomatología y hospitalización por IC. Este aumento de la mortalidad se ha atribuido a su capacidad para aumentar los niveles intracelulares de AMPc, ya sea por incrementar la actividad de la adenilato ciclasa (agonistas β -adrenérgicos) o por inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa III). Este aumento en los niveles cardíacos de AMPc activa la protein cinasa A, que fosforila-activa los canales de Ca tipo-L e incrementa la entrada de Ca a su través y la concentración intracelular de Ca libre ($[Ca]_i$). El aumento de la $[Ca]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles incrementa la contractilidad, pero también la frecuencia cardíaca, las demandas miocárdicas de O_2 (MVO_2) y los procesos de necrosis y apoptosis cardíacos. Todos estos efectos aumentan la incidencia de cardiopatía isquémica, de arritmias ventriculares de alto riesgo y la mortalidad del paciente.

La troponina (Tn) es una proteína globular de la que existen 3 subunidades: T (38 kDa), C (18 kDa) e I (22 kDa). La TnC se encuentra entre la TnT y la TnI y es la subunidad a la que se une el Ca. Durante la diástole ($[Ca]_i = 0.1 \mu M$), la actina está recubierta por la TnI y la tropomiosina, que forman un complejo que impide que la actina se una a las cabezas globulares de la miosina y aumente su actividad ATP-asa. Durante la sístole aumenta la $[Ca]_i$ ($0.6-1 \mu M$) y el Ca interactúa con la TnC produciendo un cambio conformacional, de tal forma que la TnI rota y se disocia de la actina y de la tropomiosina, lo que permite que queden libres las zonas activas que existen en la superficie de la actina y que representan los puntos en los que se van a establecer los enlaces cruzados con la cabeza de miosina. La formación de los enlaces cruzados permite el deslizamientos de los filamentos de actina entre los de miosina, acortando la longitud del sarcómero durante la sístole. Durante la relajación, la $[Ca]_i$ disminuye, lo que suprime la formación de los enlaces cruzados y facilita que la TnI y la tropomiosina vuelvan a su posición inicial.

Recientemente, ha aparecido un nuevo grupo de fármacos inotrópicos positivos que se unen a la TnC y aumentan su sensibilidad por el calcio. El levosimendán se une al dominio N-terminal de la TnC y potencia los cambios conformacionales producidos en la TnC al aumentar la $[Ca]_i$. Como consecuencia, acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre actina y miosina. El resultado es un aumento de la contractilidad cardíaca sin modificar la $[Ca]_i$, el consumo de ATP, las de-

mandas miocárdicas de O_2 o la relajación ventricular. Por tanto, se ha propuesto que la persistencia de los enlaces cruzados sería la forma más eficiente, en términos energéticos, de aumentar la contractilidad. El efecto del levosimendán es dependiente de la $[Ca]_i$, de tal forma que según disminuye ésta durante la diástole el fármaco se disocia de la TnC; ello explica porqué el levosimendán no retrasa la relajación ventricular.

El levosimendán, además, activa los canales de K sensibles a ATP ($I_{K(ATP)}$) a nivel de la célula muscular lisa vascular, produciendo vasodilatación sistémica y coronaria. En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, la administración i.v. de levosimendán mejora las alteraciones hemodinámicas y reduce la estancia hospitalaria y los reingresos. El estudio LIDO comparó los efectos de levosimendán y dobutamina en pacientes con ICC grave o descompensada, demostrando que el levosimendán era más efectivo que la dobutamina para controlar los parámetros hemodinámicos, presentaba un menor riesgo arritmogénico y aumentaba la supervivencia y el tiempo que el paciente permanecía sin hospitalizar. Es importante señalar que en este estudio los efectos del levosimendán, pero no los de la dobutamina, persistían en los pacientes tratados con β -bloqueantes. Esta es una ventaja muy importante, dado que cada vez es mayor el porcentaje de pacientes con IC tratados con β -bloqueantes.

C. Modulación del remodelado ventricular. Las metaloproteinasas (MMPs) son una amplio grupo de enzimas [(colagenasas (MMP-1,8,13 y 18), gelatinasas (MMP-2 y 9), estromelisin (MMP-3,10 y 11), elastasa (MMP-12) y unidas a membrana (MMP-14-17)] que regulan la composición de la matriz extracelular. Ésta juega un importante papel en el mantenimiento de la arquitectura cardíaca y en la génesis de los procesos de dilatación, remodelado e hipertrofia ventricular que aparecen en pacientes con hipertensión arterial (HTA), infarto de miocardio, IC o cardiomiopatía dilatada. La expresión de metaloproteinasas aumenta por radicales libres, citocinas ($TNF\alpha$, IL-1), factores de crecimiento (epidérmico-EGF, plaquetario-PDGF o fibroblástico-FGF) y AII (a través de receptores AT2); por el contrario, existen inhibidores endógenos (TIMPs) y farmacológicos de las metaloproteinasas [tetraciclinas, antraciclinas, fosfonamidatos, hidroxamatos (batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat), β -bloqueantes, glucocorticoides o heparina].

La expresión de las MMP-1, 2, 3 y 9 aumenta y la actividad de los TIMP-1 y 3 disminuye durante el proceso de remodelado ventricular que aparece en el miocardio del paciente hipertenso o con infarto de miocardio previo, en las placas de ateroma y tras angioplastia. En el área de infarto aumentan los niveles de MMP 2,9,1,8,13 y disminuyen los de TIMPs; también disminuye la expresión de TIMP-1, 3 y 4 en pacientes con cardiopatía isquémica y los ratones con deficiencia en TIMP-1 presentan hipertrofia ventricular y un aumento del volumen telediastólico. Además, algunos polimorfismos de las MMP-3, 9 y 12 aumentan la incidencia de cardiopatía isquémica y aneurismas aórticos, mientras que la delección de la MMP-9 inhibe la dilatación ventricular posinfarto de miocardio. Por otro lado, en modelos animales, los TIMPs reducen la dilatación ventricular y mejoran la función ventricular posinfarto. Toda esta evidencia sugiere que la inhibición de las metaloproteinasas cardíacas podría prevenir la disfunción ventricular y retrasar la progresión hacia la IC en pacientes con un infarto de miocardio previo. Sin embargo, desconocemos el papel y los factores que regulan la actividad de cada MMP en el miocardio humano y si la mejoría de la función ventricular conlleva una reducción de la mortalidad para el paciente. La vía plasminógeno-plasmina participa en el remodelado ventricular, ya que activa diversas metaloproteinasas y libera factor de crecimiento transformante (TGF β), que inhibe la proliferación celular y el acúmulo de colágeno. Esta vía puede amplificarse por la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno-tPA o bloquearse por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

D. Terapia génica. Dos han sido las estrategias utilizadas en modelos animales (Tabla 2): a) recuperar la vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos, ya sea sobreexpresando los receptores β_2 o la adenilato ciclasa o inhibiendo la proteína cinasa acoplada al receptor o (β ARK1) y b) normalizar el aumento de la [Ca] intracelular durante la diástole, ya sea inhibiendo la función y o la expresión de fosfolambdano o aumentando la expresión de la ATPasa Ca-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) y/o del gen NCX, que codifica el intercambiador Na/Ca. El aumento de la expresión de la SERCA2 está implicado en la mejoría de la función ventricular producida por los β -bloqueantes en pacientes con IC.

TABLA 2

Genes candidatos para la terapia génica de las enfermedades cardiovasculares

-
1. Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Sobreexpresión de SERCA2a, NCX, receptores β_2 y adenilato ciclasa
 - Inhibición de fosfolambdano y β ARK1
 2. Hipertensión arterial
 - Sobreexpresión de NOSe, PGI sintasa, calicreína, péptidos natriuréticos auriculares, adrenomedulina
 - Inhibición de los genes del angiotensinógeno, ECA, receptores AT1 y β_1 -adrenérgicos
 3. Hiperlipidemia
 - Sobreexpresión de los receptores para LDL y VLDL
 - Sobreexpresión de lipoprotein lipasa, lipasa hepática, ABC-1, LCAT, SR-B1 y enzimas antioxidantes
 - Sobreexpresión de HDL y Apo-AI
 - Inhibir la expresión de Apo (a) y Apo B100, CETP, VCAM, ICAM
 4. Prevenir estenosis posangioplastia/stent
 - Reguladores del ciclo celular
 - Oligonucleótidos antisentido frente a factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF β) y genes reguladores del ciclo celular (PCNA, cdk-2, c-myb, c-myc, Rb)
 - Sobreexpresión de los inhibidores del ciclo celular (p21, p27 y p53), mutantes dominantes negativos del protooncogen Ras
 - Transfección de NOSe
 5. Angiogénesis
 - VEGF (A,B,C), FGF (1,2,4), MCP-1
 - MMPs, HIF-1, NOSe, NOSi
 6. Modulación de la apoptosis cardíaca
 - Sobreexpresión de Bcl2 y caspasa 3
 - Inhibición de la subfamilia Bax
-

ABC-AI: transportador de la familia ABC que exporta colesterol fuera de la célula. ACAT: lecitina colesterol aciltransferasa. Apo: apolipoproteína. β BARK1: proteína cinasa acoplada al receptor β -adrenérgico. CEPT: proteína transportadora de ésteres de colesterol. FGF: factor de crecimiento de fibroblastos. HIF-1: factor de transcripción inducido por la hipoxia. LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa. MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos. MC-SF: factor estimulante de colonias de monocitos. MMPs: metaloproteinasas. NCX: intercambiador Na-Ca. NOS: óxido nítrico sintasa endotelial (e) e inducible (i). PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular. Rb: proteína del retinoblastoma. SR-B1: receptor barredor. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Moléculas de adhesión: intercelular-ICAM, vascular-VCAM.

II. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo que aumenta la incidencia de complicaciones cardiovasculares, tales como enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca y renal. Más aún, existe una relación lineal, continua e independiente entre los niveles de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la incidencia de complicaciones cardiovasculares. En un reciente meta-análisis de 61 estudios, que incluían más de 1 millón de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, se demostró que en individuos con cifras de PAS/PAD $>$ a 115/75 mm Hg el riesgo cardiovascular se duplica con cada incremento de 20/10 mm Hg. Por tanto, sería de esperar que el tratamiento antihipertensivo redujera la morbimortalidad cardiovascular y renal. En estudios comparativos frente a placebo, que incluían 47.653 pacientes tratados fundamentalmente con diuréticos y bloqueantes β -adrenérgicos, se demostró que una reducción media de la PAS de 10-12 mm Hg y de la PAD en 5-6 mmHg durante 5 años reducía, independientemente del fármaco utilizado, la incidencia de ictus (38%), cardiopatía isquémica (16%) e insuficiencia cardíaca (40%), así como la mortalidad cardiovascular (21%). Igualmente, en ancianos con HTA sistólica aislada, la reducción en 10 mm Hg en la PAS durante 4 años se acompañaba de una reducción de la mortalidad total (13%) y cardiovascular (18%), complicaciones cardiovasculares (26%), ictus (30%) y eventos coronarios (23%). Podemos, por tanto, concluir que el control del paciente hipertenso permite reducir su morbimortalidad y que el tratamiento antihipertensivo debe ser tanto más agresivo cuanto mayor sea el riesgo cardiovascular. Así, mientras que en la población general, el objetivo es reducir las cifras de PAS/PAD por debajo de 140/90 mm Hg, en pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular previa el objetivo es alcanzar cifras $<$ 130/85 mm Hg y si el paciente presenta insuficiencia renal y proteinuria $>$ 1g/24 horas, los niveles de la PA deben ser $<$ 125/75 mm Hg.

Para alcanzar estas cifras, en la actualidad disponemos de 6 familias de fármacos antihipertensivos: diuréticos, bloqueantes α - y β -adrenérgicos, antagonistas del Ca, IECAs y ARAII. Pero, a pesar del gran número de fármacos disponibles, tan sólo el 25% de los hipertensos tiene su presión arterial controlada, lo que avala la necesidad de desarrollar nuevos antihipertensivos más eficaces y seguros. En la actualidad se encuentran en fase de desarrollo diversos grupos de fármacos (Tabla 3).

TABLA 3
Nuevos fármacos antihipertensivos

-
- A. Inhibidores enzimáticos
1. Inhibidores de vasopeptidasas
 - ECA+ECE (CGS342256), ECA+EPN (tabla 1), ACE+EPN+ECE
 2. Inhibidores de la cimasa
 3. Inhibidores del ECE: CGS26303, CGS35066, RO0687629, FR901533
 4. Inhibidores de la vía Rho/RhoA cinasa
- B. Agonistas y antagonistas de los receptores
1. Antagonistas de los receptores A1 de la adenosina
 2. Antagonistas de la vasopresina (Tabla 1)
 3. Agonistas de los receptores ETA y ETB (Tabla 1)
 4. Agonistas de los receptores B2 de las cininas: careport, JMV-1116, FR-190997
- C. Otros fármacos
1. Agonistas de los canales de potasio vasculares (maxiK, K_{ATP})
 2. Inhibidores de los receptores de la aldosterona: eplerenona
 3. Tiazolidinadionas: ciglitazona, darglitazona, englitazona, pioglitazona, rosiglitazona
 4. Nuevas formulaciones galénicas de acción prolongada (1 vez al día/semana)
 5. Asociaciones a dosis fijas de fármacos antihipertensivos con estatinas, antiagregantes, etc.
- D. Terapia génica
-

ECA: enzimas de conversión de la angiotensina II. ECE: enzima de conversión de la endotelina.
EPN: endopeptidasa neutras. maxiK. Canales de potasio activados por calcio de alta conductancia. K_{ATP} : canales de potasio sensibles a ATP.

1. *Inhibidores de peptidasas.* El omapatrilato, un inhibidor mixto de ECA y EPN, produce una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica superior a la de otros antihipertensivos (amlodipino, lisinopril), independientemente de la edad, sexo y raza del paciente. Sin embargo, ya mencionamos que la aparición de cuadros de angioedema ha detenido la comercialización del producto.

2. *Fármacos inhibidores de la cimasa.* Este enzima juega un importante papel en la síntesis de AII en el miocardio humano y, además, convierte la big-endotelina en un péptido vasoconstrictor de 31 aminoácidos (endotelina 1-31). Por tanto, sería de esperar que los inhibidores de

la cimasa potenciaran las acciones de los IECAs y ARAII. Sin embargo, el gran número de cimasa existentes dificulta el diseño de inhibidores selectivos.

3. *Agonistas de los receptores B2 de las cininas.* Su estimulación produce efectos vasodilatadores, antiisquémicos, antiproliferativos y antiaterogénicos, tanto por una acción directa como a través de la liberación por las células endoteliales de NO, PGI₂ y factor hiperpolarizante de origen endotelial. De hecho, la estimulación de los receptores B2 es responsable de parte de los efectos beneficiosos de los IECAs y de los inhibidores de la vasopeptidasa. Durante la isquemia coronaria aumenta marcadamente la liberación de cininas, que estimulan los receptores B2 y reducen el área de infarto, el remodelado ventricular y la incidencia y duración de las arritmias ventriculares; por el contrario, los ratones que carecen de receptores B2 presentan dilatación ventricular y cardiomiopatía. Las cininas también facilitan el preconditionamiento isquémico a través de la apertura de canales de potasio sensibles a ATP. Por tanto, los agonistas B2 podrían representar un nuevo abordaje en el tratamiento de la HTA y de la cardiopatía isquémica.

4. *Inhibición de la vía RhoA/Rho cinasa.* Además de la [Ca]_i, la contracción de las CMLV depende de la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles. Diversos agonistas (p.ej. noradrenalina, endotelina-1, tromboxano A₂) producen una contracción de la CMLV mayor que la producida al despolarizar la membrana celular, a pesar de que en ambas circunstancias se produce un aumento similar en la [Ca]_i. Más aún, aunque la [Ca]_i se mantenga estable, estos agonistas pueden inducir una respuesta contráctil, lo que indica que producen una sensibilización de las proteínas contráctiles al Ca.

En la CMLV, el aumento de la [Ca]_i se une a la calmodulina formando un complejo Ca-calmodulina, que activa la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), que, a su vez, fosforila la cadena ligera de la miosina (MLC₂₀), facilitando su interacción con la actina y la contracción muscular. La relajación muscular tiene lugar cuando disminuye la [Ca]_i, lo que activa la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP) que desfosforila-inactiva la MLC₂₀. La activación de la MLCK o la inhibición de la MLCP producen la fosforilación de la MLC₂₀ y sensibilizan a las proteínas contráctiles al Ca; por el contrario, un aumento de la actividad

de la MLCP o una disminución de la actividad de la MLCK produce relajación y desensibilización de las proteínas contráctiles al Ca.

Diversos agonistas que estimulan sus receptores acoplados a las proteínas $G\alpha_{12/13}$ (p.ej. los TP del tromboxano A_2) y $G\alpha_q$ (p.ej. los receptores α -adrenérgicos) activan una proteína G denominada RhoA que se une al GTP y activa la Rho cinasa. Ésta fosforila la subunidad reguladora de la MLCP e inhibe su actividad enzimática, a la vez que aumenta la fosforilación de la MLC_{20} y la contractilidad vascular. Recientemente, se ha demostrado que el Y-27632, un inhibidor de la Rho cinasa, exhibe propiedades antihipertensivas, lo que abre la posibilidad de controlar el tono vascular inhibiendo la sensibilización de las proteínas contráctiles al calcio. Por tanto, la inhibición de la RhoA/Rho cinasa representa una nueva diana para el desarrollo de fármacos antihipertensivos.

5. *Agonistas de los canales de K regulados por ATP de la célula muscular lisa vascular.* La salida de K hiperpolariza el potencial de membrana y disminuye la probabilidad de apertura de los canales L de calcio y la [Ca] intravascular, produciendo una vasodilatación arteriovenosa sistémica (disminuye pre/poscarga) y coronaria (suprime el vasoespasmo). La vasodilatación arterial aumenta por vía refleja el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que se traduce, respectivamente, en: a) un aumento de la contractilidad, la frecuencia, el volumen minuto y las demandas miocárdicas de O_2 , lo que obliga a asociarlos con un bloqueante β -adrenérgico y contraindica su utilización en pacientes con cardiopatía isquémica. b) Retención hidrosalina y edemas, por lo que deben asociarse a un diurético tiazídico o del asa. Por tanto, los agonistas de los canales de potasio no son fármacos de primera elección en el tratamiento de vasculopatías.

6. *Nuevos fármacos antihipertensivos.* En un intento de reducir el riesgo cardiovascular y aumentar la protección de los órganos diana del hipertenso, se encuentran actualmente en fase de desarrollo preclínico y/o clínico diversos fármacos antihipertensivos que se muestran en la Tabla 3. Estos fármacos los agrupamos en fármacos que modulan la actividad de diversos receptores, enzimas y canales iónicos en las células musculares lisas vasculares. Además se incluyen fármacos utilizados en el tratamiento de dislipidemias (inhibidores de HMG-CoA reductasa o estatinas) y de la diabetes (acarbosea, glitazonas) y que, además, reducen la presión arte-

rial. Además, están las nuevas formulaciones de fármacos antihipertensivos, que permiten administrar el fármaco una vez al día o a intervalos más prolongados y reducen la incidencia de reacciones adversas. Finalmente, están las asociaciones de fármacos antihipertensivos a dosis fijas con otros antihipertensivos o con otros fármacos ampliamente utilizados en pacientes con riesgo cardiovascular, como son las estatinas o los antiagregantes plaquetarios. La seguridad y eficacia de todos estos fármacos deberá ser evaluada en futuros ensayos clínicos controlados frente a placebo o a otros antihipertensivos.

7. *Terapia génica.* Aunque se han identificado algunas formas monogenómicas de hipertensión, la HTA esencial es un síndrome multigénico y multifactorial. En modelos animales, la terapia génica de la HTA ha ido dirigida a sobreexpresar genes que codifican mediadores vasodilatadores (péptidos natriuréticos, PGI₂ sintasa, calicreína, adrenomedulina, óxido nítrico sintasa endotelial-NOS_e) o a la utilización de oligonucleótidos antisentido frente al receptor β 1-adrenérgico o diversos componentes del sistema reuina-angiotensina-aldosterona o SRAA (ECA, angiotensinógeno, receptor AT1) (Tabla 2). Ambas estrategias reducen la presión arterial 20-30 mm Hg durante 3-12 semanas y, en ocasiones, revierten la disfunción endotelial y las lesiones de los órganos diana. Esta corta respuesta podría explicarse por la naturaleza multigénica de la HTA y la limitada eficiencia de la transferencia génica.

La selección de un fármaco antihipertensivo se realiza empíricamente y no disponemos de datos que permitan predecir cuál será la respuesta a un determinado fármaco, aunque sabemos que los afroamericanos responden mejor a diuréticos y antagonistas del Ca y peor a β -bloqueantes e IECAs. Existe evidencia de que estas diferencias podrían explicarse por la existencia de polimorfismos de los genes que codifican las dianas (receptores, canales, transportadores) sobre los que actúan los fármacos antihipertensivos. En modelos animales y en pacientes con HTA, algunas variantes del gen ADD1, que codifica la aductina α (Gly460Trp), una proteína heterodimérica del citosqueleto de las células del túbulo renal que regula el transporte iónico, se asocian a mayor sensibilidad a la sal y a una mejor respuesta a los diuréticos. También se ha descrito la asociación de un polimorfismo en el exón 5 del gen que codifica la subunidad α de la proteína Gs del receptor β -adrenérgico (Fokl +/-) que

acopla la adenilato ciclasa con la respuesta a los β -bloqueantes. Algunos polimorfismos del gen del angiotensinógeno (M235T) aumentan la respuesta antihipertensiva a los IECA, mientras que los polimorfismos de inserción/delección (I/D) del gen del ECA no se asocian a cambios en la respuesta a IECA, atenolol o nifedipino; el polimorfismo del gen del receptor AT1 (A1166C) tampoco se asocia a cambios en la respuesta a los IECA. En ratas genéticamente hipertensas de la cepa Lyon, se ha identificado un *locus* en el cromosoma 2, donde se localiza el gen de la proteína cinasa II- δ dependiente de calmodulina, que parece modular la respuesta a las dihidropiridinas calcioantagonistas. Algunos hipertensos con polimorfismos en los genes de la ECA, la apolipoproteína E o la lipoproteinlipasa presentan un mayor descenso de la presión arterial con el ejercicio físico, mientras que polimorfismos del gen de la apolipoproteína E determinan la respuesta a las dietas hipocalóricas. Estos ejemplos resaltan la importancia de los estudios de farmacogenómica para conocer mejor el mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos y poder desarrollar otros más seguros y eficaces.

III. TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Las alteraciones del metabolismo lipídico, que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos o de ambos, se denominan hiperlipoproteinemias y afectan a más del 10% de la población en los países occidentales. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que las hiperlipoproteinemias son un importante problema socio-sanitario ya que:

a) Existe una correlación directa entre el aumento de la ingesta de una dieta rica en grasa y los niveles plasmáticos de colesterol y entre la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol total y unido a las LDL (LDL-C) y la aparición de aterosclerosis y sus complicaciones (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas). Por el contrario, el aumento del colesterol transportado por las HDL (HDL-C) reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, mientras que los niveles bajos de HDL-C son un factor de riesgo, posiblemente el más frecuente en pacientes que presentan signos de cardiopatía isquémica prematura. En el Framingham Heart Study, los

individuos con cifras normales de LDL-C, pero con valores de HDL-C bajos (< 40 mg/dl) presentan el mismo riesgo de cardiopatía isquémica que los que presentan niveles altos de colesterol total (230-260 mg/dl) y normales de HDL-C (> 40 mg/dl). Por ello, el cociente entre ambas lipoproteínas (LDL-C/HDL-C) se considera un factor predictivo de riesgo cardiovascular.

b) La reducción de los niveles elevados de LDL y triglicéridos retrasa la progresión, e incluso a reducción del tamaño de la placa de ateroma y disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica, la mortalidad coronaria y la necesidad de realizar by-pass coronarios. De hecho, el Lipid Research Clinics Program demostró que la reducción de un 25% del colesterol plasmático total disminuía hasta en un 50% la incidencia de accidentes coronarios.

Toda esta evidencia pone de manifiesto que el control de la hipercolesterolemia es de crucial importancia en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el beneficio producido por los fármacos hipolipemiantes, en particular por las estatinas, es muy superior al que cabría esperar de la reducción de los niveles plasmáticos de LDL-C.

En la Tabla 4 se muestran distintas estrategias para el control de las hiperlipidemias.

1. *Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)*. Las estatinas son un grupo de fármacos análogos del ácido mevalónico que producen una potente inhibición competitiva y reversible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima limitante de la síntesis endógena del colesterol, que convierte el 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A en ácido mevalónico. Las células responden a esta inhibición aumentando la expresión, particularmente a nivel hepático, de los genes que codifican la HMG-CoA reductasa, por lo que la síntesis de colesterol disminuye sólo ligeramente, y los receptores celulares de las LDL, lo que aumenta la captación hepática de LDL y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Si a ello añadimos que las estatinas también reducen la degradación de dichos receptores, el resultado es que aumenta la captación celular de ambas lipoproteínas, disminuyendo sus niveles plasmáticos.

TABLA 4

*Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento
de las hiperlipidemias*

-
1. Aumentar la expresión de receptores para las LDL
 - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: itarvastatina, NK-104, pitavastatina, rosuvastatina
 - Inhibidores de escualeno sintasa y escualeno ciclasa
 2. Inhibir la proteína microsomal transportadora de triglicéridos: BMS-201030
 3. Inhibir la reabsorción de ácidos biliares: colesevelam
 4. Activar la lipoprotein lipasa: NO-1886
 5. Inhibir la ACAT: avasimiba, CS-505, F-12511, F-1394, TS-892
 6. Inhibir la absorción/reabsorción de colesterol: ezetimiba, fitosteroles, fitostanoles
 7. Inhibir el transporte de ácidos biliares en el íleon: S-8921
 8. Aumentar la síntesis de HDL: CI-1027
 9. Administración de HDL o Apo-AI
 10. Inhibir la CETP: inhibidores orales, inmunización
 11. Agonistas de los receptores PPAR α y γ (tiazolidinedionas)
 12. IECAs
 13. Terapia génica
-

ACAT: acil colesterol acil transferasa. CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol. IECAs. inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II. PPARs: receptores nucleares de proliferación activados por proliferadores de peroxisomas.

Efectos sobre las lipoproteínas. Las estatinas reducen los niveles plasmáticos de colesterol total (20-45%), LDL-C (25-65%) y triglicéridos (5-20%) y aumentan discretamente los de HDL-C (5-15%). Además, reducen las apoB-100, que representan un 95% del contenido proteico de las LDL y las apoC-II, C-III y E y aumentan las apoA-I y A-II que representan hasta el 80% del contenido proteico de las HDL-C. Estos cambios en la composición de apolipoproteínas hace que las LDL sean menos susceptibles a la oxidación. Sin embargo, las estatinas no modifican las concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a).

Acciones pleiotrópicas de las estatinas. Los ensayos clínicos han demostrado que las estatinas producen efectos que no pueden explicarse a través de la reducción de los niveles plasmáticos que producen. Estas acciones, denominadas pleiotrópicas, se resumen en la **Tabla 5** y se ha sugerido que podrían estar relacionadas con la reducción de isoprenoides que las estatinas producen. La inhibición de la síntesis de ácido mevaló-

TABLA 5

Acciones pleiotrópicas de las estatinas

1. Estabilizan la placa de ateroma
 - Inhiben la endocitosis de las LDL por macrófagos y CMLV
 - Inhiben la esterificación del colesterol en los macrófagos
 - Reducen la expresión de metaloproteinasas 1, 2, 3 y 9
2. Revierten la disfunción endotelial
 - Disminuyen las LDLox y la producción de radicales libres
 - Estimulan la expresión de la NOSe y la liberación de NO
 - Inhiben la expresión de ET-1
 - Inhiben la apoptosis de las células endoteliales
3. Acciones antiinflamatorias y antiproliferativas
 - Disminuyen el acúmulo y la activación de macrófagos y linfocitos T
 - Reducen las células T killer y los niveles de proteína C reactiva
 - Inhiben la activación del NF-kB producida por las LDLox
4. Acciones antitrombogénicas
 - Inhiben la agregación plaquetaria
 - Reducen la expresión de factor tisular y del PAI-1
 - Aumentan los niveles de t-PA
5. Modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona
6. Promueven la vasculogénesis
7. Acciones antihipertensivas

CMLV: células musculares lisas vasculares. PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno.
t-PA: activador tisular del plasminógeno.

nico disminuye la formación de varios isoprenoides que regulan diversas funciones celulares: la isopentil adenosina, presente en algunos ARN de transferencia, los dolicoles (requeridos para la síntesis de lipoproteínas), la ubiquinona y la hemo A (participan en la cadena transportadora de electrones) y el geranil geranilo pirofosfato y el farnesil pirofosfato, que participan en la isoprenilación de diversos factores de regulación intraceulares necesarios para la proliferación y diferenciación celular (p.ej. las proteínas G de pequeño tamaño rho A, ras y rac 1), el funcionamiento del citoesqueleto y el transporte endocitótico y exocitótico.

Efectos sobre la función endotelial. Diversos factores de riesgo, incluida la hipercolesterolemia, reducen la vasodilatación arteriolar producida por la acetilcolina y que está asociada a la liberación de NO por las células endo-

teliales (ver disfunción endotelial). Las LDL oxidadas (LDLox) inhiben la expresión de la NOSe y la liberación de NO y estimulan la actividad de la NADPH oxidasa, que incrementa la producción de radical superóxido y de dimetilarginina, que aceleran la inactivación del NO. Como consecuencia, en pacientes hipercolesterolémicos disminuyen las acciones vasodilatadora, antiagregante plaquetaria y antimotogénica del NO. Además, las LDLox estimulan la proliferación y apoptosis de las células de músculo liso vascular y la expresión del factor tisular en los monocitos y estimulan la aparición de una respuesta inflamatoria.

Las estatinas restauran la función endotelial ya que: a) aumentan la expresión de la NOSe y la liberación de NO por las células endoteliales. Este aumento de la NOSe se debe a que disminuyen el geranigeranilo pirofosfato, que permite que la proteína G pequeña Rho se una a la membrana e inhiba la producción de NO. b) Actúan como antioxidantes y barridores de radicales libres, disminuyen la formación de LDLox e inhiben la actividad de la NADPH oxidasa y la formación de radical superóxido. c) Reducen los niveles plasmáticos de endotelina-1 y la expresión de ARN mensajero de la preproendotelina 1 en las células endoteliales.

Efectos sobre la oxidación de LDL. Las estatinas reducen la susceptibilidad de las LDL a oxidarse, ya que: a) disminuyen el contenido de colesterol de las lipoproteínas. b) Se unen a la fracción fosfolipídica de las LDL y previenen la difusión de los radicales libres generados en el interior de las lipoproteínas en condiciones de estrés oxidativo. c) Los metabolitos de algunas estatinas (atorvastatina, fluvastatina) presentan una potente acción antioxidante que previene la oxidación de las LDL. La inhibición de las LDLox disminuye la formación de células espumosas en la placa de ateroma.

Efectos sobre los componentes de la placa de ateroma. Los síndromes coronarios agudos asociados a la ruptura de una placa de ateroma aparecen más fácilmente en las placas con alto contenido de lípidos y macrófagos, factor tisular y moléculas de adhesión (intercelular: ICAM-1, vascular: VCAM-1). Los macrófagos activados, además, liberan metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular y destruyen la capa fibrosa, facilitando la rotura de una placa.

Las estatinas disminuyen la expresión de moléculas de adhesión en los monocitos, la entrada de monocitos al subendotelio, la oxidación de

las LDL, el acúmulo de ésteres de colesterol en los macrófagos de la placa, el crecimiento de las células musculares lisas vasculares y la expresión por los macrófagos de metaloproteinasas 1 y 9. Todos estos efectos estabilizan la placa de ateroma y previenen su rotura.

Efectos sobre el proceso inflamatorio. La adherencia de los monocitos al endotelio alterado y su posterior migración transendotelial es uno de los primeros pasos en la formación de la placa de ateroma. Las moléculas que facilitan la adhesión y la migración de los monocitos actúan conjuntamente con factores quimiotácticos generados por el endotelio, células musculares y monocitos (proteína quimiotáctica de monocitos: MCP-1, LDLox) para atraer monocitos y células T a la pared arterial. Por otro lado, las citocinas inflamatorias secretadas por linfocitos y macrófagos [factor nuclear kappa B-NF- κ B, TNF α , MCP-1, interleucinas (IL) 1 y 6, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, selectinas E, L y P)] aumentan la lesión endotelial y estimulan la proliferación de células musculares, la degradación del colágeno y la trombosis.

Las estatinas inhiben diversos pasos del proceso inflamatorio a nivel de la placa, tales como la infiltración por macrófagos y la expresión de citocinas (interleucina-6), moléculas de adhesión (ICAM-1, MCP-1) y moléculas de superficie (integrina CD11b/CD18) necesarias para la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. También reducen los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR), un marcador inflamatorio de riesgo cardiovascular. Estas propiedades antiinflamatorias explican por qué los efectos beneficiosos de las estatinas son mayores en los pacientes que presentan una elevación de los marcadores inflamatorios (proteína C, selectina P, ICAM-1, IL-6 o TNF α).

Las estatinas inhiben la inducción del complejo mayor de histocompatibilidad tipo-II (MHC-II), comportándose como represores de la activación de los linfocitos T. Esta acción es la base de su aplicación en pacientes con leucemia y explica porqué las estatinas mejoran el estado inmunológico pos-transplante.

Efectos sobre la proliferación, migración y apoptosis de miocitos. Las estatinas, con excepción de la pravastatina, disminuyen la proliferación y aumentan la apoptosis de las células musculares lisas vasculares, lo que

explicaría porqué en modelos animales retrasan la hipertofia y la hiperplasia vasculares y la proliferación de la neoíntima.

Acciones antitrombóticas. Las LDLox aumentan la agregación plaquetaria y la producción de tromboxano A₂ y la hipercolesterolemia aumenta los niveles plasmáticos de PAI-1 y disminuye los del tPA. De hecho, la expresión de PAI-1 aumenta en las lesiones ateromatosas y el aumento de sus concentraciones plasmáticas se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio. La expresión del factor tisular, que juega un papel importante como iniciador de la vía extrínseca de la coagulación, también aumenta en los macrófagos ricos en lípidos de placas ateroscleróticas.

Las estatinas ejercen un efecto antitrombótico, ya que inhiben la agregación plaquetaria y la producción plaquetaria de TXA₂ y potencian las acciones antiagregantes del NO. También disminuyen los niveles de fibrinógeno y la expresión de factor tisular en macrófagos humanos y aumentan la fibrinólisis, pues reducen la expresión de PAI-1 inducido por citocinas (TNF α e interleucina-1) y aumentan la expresión de tPA por las células endoteliales.

Acciones protectoras cardiovasculares. Las estatinas disminuyen la presión arterial, un efecto que podría explicarse por su capacidad para inhibir la expresión del RNA mensajero de la preproendotelina 1 y la hipertrofia-hiperplasia de las células musculares lisas vasculares. Además, modulan la actividad del sistema renina-angiotensina tisular. En pacientes hipercolesterolémicos, la AII produce una mayor respuesta hipertensiva y aumenta la expresión de los receptores AT₁. Las estatinas reducen los niveles tisulares del enzima de conversión y de AII y suprimen la mayor respuesta presora que ésta produce en pacientes con hiperlipidemia. También inhiben la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos y del NF- κ B producida por la AII, lo que explicaría la regresión del remodelado cardiovascular. Las estatinas disminuyen la incidencia de insuficiencia cardíaca y las hospitalizaciones por deterioro de la enfermedad en pacientes con cardiopatía isquémica.

Efectos sobre el crecimiento tumoral. El papel de la vía del mevalonato sobre la proliferación celular y el que muchas células tumorales exhiban una alta actividad de la HMG-CoA reductasa, sugiere que la inhibición selectiva de esta enzima podría representar una nueva alternativa en el tratamiento del cáncer.

2. Nuevas alternativas terapéuticas (Tabla 4)

En fase de desarrollo se encuentran:

a) *Nuevas estatinas* más potentes, que presentan una distribución preferencial hepática (hepática > periférica), producen una inhibición prolongada de la HMG-CoA reductasa hepática y presentan menos interacciones medicamentosas. En los próximos años debemos conocer el significado clínico de los efectos pleiotrópicos de las estatinas, las posibles diferencias existentes entre cada una de ellas y los posibles beneficios que la combinación de estatinas con otras alternativas terapéuticas (antiagregantes, IECAs, ARAII) conllevan en el paciente hipercolesterolémico.

b) *La ezetimiba*, que inhibe a nivel de las células en cepillo intestinales el transporte del colesterol de la dieta y del que alcanza el intestino a través de la vía biliar; ello disminuye el aporte hepático de colesterol e induce la síntesis de receptores para las LDL. Su asociación con estatinas permite reducir de forma muy importante la dosis diaria de éstas. Ello se traduce en una potenciación en la reducción de los niveles de LDL-colesterol y en una menor incidencia de reacciones adversas musculares (miositis) y hepáticas de las estatinas. La ezetimiba está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria heterozigótica, familiar o no, que no responde a estatinas o en las que están contraindicadas, en la hipercolesterolemia homozigótica familiar (que no responde a estatinas) y en la sitosterolemia homozigótica (fitosterolemia), enfermedad asociada a una mutación recesiva del gen ABCG5 o ABCG8.

c) *Inhibidores de la captación intestinal de ácidos biliares*, que representan una alternativa a las resinas clásicas.

d) *Fármacos que inhiben la acil colesterol acil transferasa (ACAT)*. A nivel de los enterocitos esta enzima esterifica las micelas de colesterol, que se unen a los triglicéridos y a diversas apolipoproteínas para formar quilomicrones que pasan a través de la linfa a la circulación sistémica.

e) *Fármacos/anticuerpos que inhiben la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)*

f) *El aumento de los niveles plasmáticos de HDL* ejerce efectos antiaterogénicos atribuibles a la apolipoproteína (Apo)-AI, ya que la sobreexpresión del gen de la Apo-AI humana en ratones C57B/6 o la admi-

nistración intravenosa de HDL o de Apo-AI reducen el contenido lipídico, ejercen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, revierten la disfunción endotelial, estabilizan la placa de ateroma e inhiben la hiperplasia vascular responsable de la restenosis tras intervenciones coronarias y la progresión de las lesiones ateroscleróticas. Los niveles de HDL pueden aumentarse administrando HDL de origen plasmático o recombinante, por transferencia génica o tras la administración de fármacos (estatinas, niacina, fibratos, fenitoína y hormonas sexuales femeninas).

g) *Terapia génica*. Las alteraciones genéticas del metabolismo lipídico han sido controladas en modelos animales utilizando transplantes autólogos de hepatocitos que sobreexpresan el receptor de las LDL; también se han transfectado con éxito la lipoprotein lipasa y la lipasa hepática y enzimas antioxidantes en la pared vascular y se ha inhibido la expresión de la Apo(a) proaterogénica con ribozimas. Otras alternativas incluyen:

- La sobreexpresión de la proteína ABCA1, que regula el flujo de salida de colesterol desde los enterocitos hacia la luz intestinal, lo que reduce la absorción digestiva del colesterol de origen dietético.
- La sobreexpresión de los genes responsables del transporte inverso de colesterol: lecitina colesterol aciltransferasa-LCAT, Apo-AI, receptor barredor SRB1 y transportadores de la familia ABC. Las HDL captan el colesterol libre, no esterificado, de la superficie de las membranas celulares. Este proceso está mediado por la interacción con un receptor barredor denominado SRBI al que se acopla la apoA-1. Este receptor permite el paso de colesterol desde las células espumosas de la pared arterial hacia las HDL y su sobreexpresión disminuye el riesgo de aterosclerosis, mientras que su supresión la acelera. Las proteínas transportadoras de membrana de la familia ABC (ATP binding cassette: ABC1 y ABCG1), facilitan la transferencia de colesterol no esterificado desde las células (macrófagos, hepatocitos) hacia las HDL, donde es esterificado con ácidos grasos de cadena larga por acción de la LCAT, proceso que requiere la presencia de apoA-1 como cofactor. Los pacientes con déficit de apoA-1 o con defectos de las proteínas ABC (enfermedad de Tangier) o de la LCAT presentan bajos niveles plasmáticos de HDL-C (< 35 mg/dl) y, por tanto, un alto riesgo de padecer cardiopatía isquémica temprana.

- La ApoE juega un importante papel en el metabolismo de las VLDL y de los remanentes, por lo que su transferencia génica podría constituir un objetivo terapéutico en pacientes con hipertriglicerinemias.
- Los triglicéridos se sintetizan en el retículo endoplásmico y gracias a una proteína microsomal de transferencia (MTP), se transportan al punto de unión con la apoB-100, formándose las VLDL. La supresión de la MTP impide la síntesis de triglicéridos y, por tanto, de VLDL, IDL y LDL y a nivel intestinal la transferencia de los triglicéridos de la dieta en quilomicrones.

IV. FÁRMACOS MODULADORES DE LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA A NIVEL CARDIOVASCULAR

Dados los problemas que aún plantea la terapia génica, se ha propuesto la utilización de fármacos que modulan la transcripción de aquellos genes que juegan un importante papel en la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Estos son los mecanismos de acción de dos familias de fármacos.

1. *Agonistas selectivos de los receptores nucleares α o γ de proliferación activada por proliferadores de peroxisomas (PPAR α , PPAR γ).* Estos receptores se expresan en células endoteliales, CMLV, macrófagos, tejido graso, hígado y en la placa de ateroma y su estimulación produce una heterodimerización con miembros de la familia del receptor X retinoide y la posterior unión a elementos de respuesta (PPRE) que modifican la expresión de diversos genes.

Los agonistas de los PPAR α aumentan la expresión de los genes implicados en el transporte inverso de colesterol (Apo-AI y AII, SR-B1, ABC-1 y lipoproteinlipasa) y en la utilización de los ácidos grasos por el miocardio y a nivel de la placa de ateroma reducen el contenido graso y el acúmulo de macrófagos activados, a la vez que aumentan el contenido de colágeno y facilitan su estabilización. La activación de los PPAR γ por las tiazolidinadonas mimetiza algunos efectos genómicos de la insulina. Así, estimulan la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos en el tejido subcutáneo (no a nivel de los adipocitos abdominales) y au-

mentan la expresión de los genes de la lipoprotein lipasa y la proteína de unión de lípidos en los adipocitos (aP2); ambos efectos aumentan la lipogénesis y la captación tisular de glucosa y de ácidos grasos, disminuyendo sus niveles plasmáticos. También aumentan la expresión y translocación del transportador GLUT-4 hacia la membrana de las células de la musculatura esquelética y de los adipocitos y el transporte de glucosa hacia su interior. En modelos animales, las tiazolidinadionas inhiben la proliferación y migración de las CMLV, la expresión de moléculas de adhesión, quimiocinas, citocinas y MMP-9, la respuesta inflamatoria y la progresión de la placa de ateroma y los agonistas de los PPAR- α la expresión de VCAM-1, factor tisular e IL-6.

En pacientes con diabetes tipo 2, las tiazolidinadionas: a) disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa, hemoglobina glicosilada e insulina en ayunas, la glucemia posprandial y la resistencia a la insulina. b) Retrasan la aparición de hiperglucemia y la progresión de la nefropatía (aparición de proteinuria), revierten la disfunción endotelial y reducen la presión arterial. c) Disminuyen los niveles plasmáticos de triglicéridos y los cocientes colesterol total/HDL-colesterol y LDL/HDL; además, aumentan los niveles plasmáticos de HDL-colesterol y el cociente LDL-colesterol/ApoB, lo que sugiere que modifican el tamaño de las partículas lipídicas, predominando aquéllas de mayor tamaño, menos densas y menos proaterogénicas. d) Reducen los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres que participan en la génesis de la resistencia a la insulina, producen disfunción endotelial (reducen la producción de NO), aumentan la presión arterial y activan la coagulación y la agregación plaquetaria, efectos que aumentan el riesgo cardiovascular del paciente diabético.

En los próximos años deberemos conocer si todas estas acciones se traducen en una reducción de la morbimortalidad en pacientes diabéticos con hiperlipemia e HTA asociadas.

2. *Modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).* El SRAA juega un papel central en la génesis de diversos procesos cardiovasculares. La AII no sólo ejerce acciones vasoconstrictoras, aumenta el tono simpático y estimula la liberación de aldosterona y vasopresina, sino que produce efectos proliferativos asociados a la activación de cinasas activadas por mitógenos (Erks, JNKs, p38). A nivel de la placa de ateroma, la AII induce, a través de la activación de NF- κ B, la infiltración de

monocitos en la íntima y aumenta la expresión de múltiples genes implicados en procesos de crecimiento, diferenciación y proliferación celulares, inflamación y trombosis (Tabla 6). La AII también activa las oxidasas de función mixta NADP/NADPH y aumenta la producción de radicales superóxido y la oxidación de las LDL en la neoíntima, produciendo disfunción endotelial. Todas estas acciones facilitan la respuesta inflamatoria, la proliferación neointimal y la progresión de la placa de ateroma, a la que hacen más vulnerable, facilitando su rotura y la obstrucción vascular.

Los fármacos que modulan el SRAA, ya sea inhibiendo la síntesis de AII (IECA) o sus acciones mediadas a través de los receptores AT1 (ARAI), podrían actuar como moduladores indirectos de la expresión génica inducida por la AII.

TABLA 6
Efectos de la angiotensina II

Vasoconstricción	Aumenta la [Ca] intracelular Estimula la liberación de noradrenalina, aldosterona, vasopresina y ET-1 Inhibe la expresión de la NOSe y la actividad vasodilatadora del NO
Inflamación	Activa monocitos/macrófagos Induce la expresión de NF- κ B, MCP-1, MC-SF, citocinas (IL-6, TNF α), VCAM e ICAM Estimula la actividad NADP/NADPH y la oxidación de las LDL
Remodelado	Estimula la hiperplasia de los cardiomiocitos Estimula la proliferación y migración de las CMLV Aumenta la producción de matriz extracelular (la expresión de genes de fibronectina, colágenas I α y III α 1, laminina- α 1 y β 2) y la expresión de las metaloproteinasas Estimula las cinasas activadas por mitógenos (Erks, JNKs, p38) Aumenta la expresión de protooncogenes (fos, myc, myb, jun, jun-B, erg-1) y factores de crecimiento (PDGF, bFGF, IGF-1 y TGF β 1) Estimula la expresión de la aldosterona sintasa (CYP11B2)
Trombosis	Estimula la expresión de PAI-1 y 2 Activa las plaquetas, aumenta su adhesión y agregación

CMLV: célula muscular lisa vascular. Factores de crecimiento transformador-TGF β 1, plaquetario-PDGF, fibroblástico-FGF-2, tipo-insulina o IGF-1. PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno

Los IECA no modifican el perfil lipídico, pero reducen la progresión de la placa de ateroma en modelos animales. Estos efectos antiaterogénicos han sido atribuidos a su capacidad para normalizar la presión arterial, inhibir la producción del anión superóxido, la proliferación y migración de las CMLV hacia la íntima vascular y la adhesión de los monocitos al endotelio y su posterior infiltración en el espacio subendotelial inducidos por la AII; además, aumentan los niveles tisulares de cininas y NO, que ejercen acciones vasodilatadoras y antimitogénicas y revierten la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, con cardiopatía isquémica o con diabetes no insulino-dependiente. A ello debemos añadir que los IECA disminuyen la permeabilidad vascular para las LDL, inhiben el tono simpático y alteran el balance fibrinolítico, ya que disminuyen la síntesis de AII, un potente estímulo de la síntesis del PAI-1 y aumentan los niveles de cininas, un potente estímulo para la secreción de t-PA por las células endoteliales. En la actualidad, diversos estudios analizan los efectos de los IECA en pacientes con cardiopatía isquémica, función ventricular conservada y patología asociada, p.ej. hipertensión o hiperlipidemia.

V. TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Bajo esta denominación se engloban diversos trastornos en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de O_2 y las necesidades o demandas miocárdicas de O_2 (MVO_2). Su manifestación clínica más frecuente es la *angina de pecho*, definida como dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria. En ocasiones, la isquemia cardíaca no produce síntomas, por lo que hablamos de *isquemia silente*, mientras que otras veces la isquemia evoluciona hacia la necrosis cardíaca o *infarto de miocardio*. Los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto de miocardio) se producen casi siempre por una reducción brusca del flujo sanguíneo coronario producida por la presencia de una placa de ateroma y la superposición de un trombo y/o de un aumento brusco y transitorio del tono coronario (vasoespasmo).

Tres factores controlan el flujo sanguíneo coronario: a) el gradiente de perfusión coronaria, determinado por la diferencia existente entre la presión diastólica aórtica y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Cuanto mayor sea la diferencia, mayor será el flujo coronario; por el contrario, una

marcada hipotensión disminuye el gradiente y el flujo coronario, pudiendo llegar a producir cardiopatía isquémica. b) La duración de la diástole, ya que este es el momento del ciclo cardíaco en el que se realiza el flujo coronario efectivo. Los fármacos que aumentan la frecuencia cardíaca acortan la duración de la diástole y disminuyen el aporte sanguíneo coronario. c) Las resistencias vasculares coronarias, que a su vez están reguladas por factores intrínsecos (tono vegetativo, productos metabólicos) y extrínsecos (compresión mecánica de los vasos intramiocárdicos durante la sístole).

Las demandas miocárdicas de O_2 están determinadas por la frecuencia y contractilidad cardíacas (reguladas por el tono simpático cardíaco) y la tensión de la pared ventricular durante la sístole. Esta última, a su vez, depende de la presión diastólica que distiende al ventrículo antes de contraerse (precarga) y de la fuerza contra la que se contrae el ventrículo (poscarga); en la práctica ambos parámetros equivalen a la presión telediastólica ventricular izquierda y a las resistencias vasculares periféricas, respectivamente. Un aumento de cualquiera de estos 4 factores incrementa las MVO_2 . El ejercicio físico y el aumento del tono simpático (emociones, estrés) aumentan la frecuencia y la contractilidad cardíacas, la presión arterial y las MVO_2 y disminuyen el aporte coronario (se acorta la diástole durante la taquicardia), facilitando la aparición de fenómenos de isquemia coronaria.

Clasificación y tratamiento de la angina de pecho

Existen 3 tipos de angina de pecho:

a) *Angina de esfuerzo*. Es aquella provocada por el ejercicio o por otras situaciones que impliquen un aumento de las MVO_2 . Se asocia a la presencia de placas de ateroma (lesiones fijas) en las arterias epicárdicas que ocluyen, en mayor o menor grado, la luz vascular. En estas condiciones, el flujo coronario suele ser suficiente en reposo, produciéndose la isquemia al aumentar las MVO_2 , pues la estenosis coronaria no permite que el flujo sanguíneo aumente de forma paralela. Los objetivos del tratamiento de la angina de esfuerzo son: 1) controlar la angina y mejorar la capacidad física. 2) Mejorar el pronóstico, disminuyendo la morbilidad (urgencias-hospitalización, revascularización) y la incidencia de infarto de miocardio y, si fuera posible, aumentar la supervivencia del paciente. Ambos objetivos pueden alcanzarse utilizando nitratos, bloqueantes

β -adrenérgicos, antagonistas del calcio y antiagregantes plaquetarios. 3) Retrasar la progresión de la arteriosclerosis coronaria utilizando estatinas. A pesar de que todos estos fármacos producen una mejoría sintomática, sólo el ácido acetilsalicílico y las estatinas reducen la mortalidad.

b) *Angina de reposo*. Aparece de forma espontánea y se asocia a la presencia de un vasoespasmo coronario, por lo que el objetivo terapéutico es suprimir éste con nitratos y antagonistas del calcio.

c) *Angina inestable*. Implica la ruptura de la placa aterosclerótica, que estimula la agregación plaquetaria y la formación de un trombo que ocluye, en mayor o menor grado, la luz vascular y da lugar a la aparición de vasoespasmo coronario. La evolución del cuadro puede ser hacia la lisis espontánea del trombo o su progresión hacia la necrosis cardíaca (infarto de miocardio) y la muerte del paciente. En este caso el objetivo es controlar la crisis anginosa y prevenir el infarto de miocardio y la muerte del paciente, utilizando fármacos capaces de suprimir la agregación plaquetaria y la trombosis.

A. Nuevos antianginosos. En los últimos años han aparecido dos nuevos grupos de fármacos antianginosos:

1. *Nicorandilo*. Produce una vasodilatación arteriovenosa y coronaria por un doble mecanismo: a) libera NO, que activa la guanilato ciclasa y los niveles celulares de GMPc, produciendo una vasodilatación venosa y b) activa canales de K regulados por ATP, lo que hiperpolariza el potencial de membrana y disminuye la probabilidad de apertura de los canales de Ca tipo-L y la $[Ca]_i$, produciendo una vasodilatación arteriovenosa. Estos efectos aparecen a dosis a las que apenas si modifica la frecuencia, la contractilidad o la velocidad de conducción cardíacas. También exhibe propiedades antiagregantes plaquetarias.

2. *Trimetazidina*. Es el primer fármaco antiisquémico cuyos efectos no se relacionan con cambios en las MVO_2 o en el flujo coronario, sino con un efecto protector del metabolismo cardíaco. La trimetazidina mantiene los niveles celulares de ATP y reduce la acidosis y la $[Ca]_i$ durante la isquemia. Además, previene el acortamiento de la duración del potencial de acción cardíaco que facilita la aparición de arritmias cardíacas (es decir, que ejerce una acción antiarrítmica del grupo III), reduce la frecuencia sinusal e inhibe la infiltración de neutrófilos (lo que confiere al fármaco una cierta acción antiinflamatoria).

B. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos

La lesión inflamatoria de la pared vascular y la activación y agregación plaquetarias juegan un papel fundamental en la génesis de la aterosclerosis y de la trombosis que ocluye la luz coronaria. Su tratamiento implica la utilización de fármacos hipolipemiantes (Tabla 5), anticoagulantes (inhiben la síntesis/función de los factores de la coagulación), antiagregantes plaquetarios y trombolíticos (lisan los trombos formados, pero no previenen la formación de otros nuevos) (Tabla 7) y de fármacos que estabilizan la placa de ateroma (Tabla 8).

TABLA 7

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos

-
- A. Nuevos anticoagulantes
1. Inhibidores de la antitrombina III :
 - Heparinas de bajo peso molecular: ardeparina, certoparina, nadroparina, logiparina, parnaparina, reviparina, tedelparina
 - Antitrombina III recombinante
 2. Inhibidores del complejo factor tisular (TF)-factor VIIa: mutantes del TF, anticuerpos anti-TF, sobreexpresión del inhibidor de la vía del TFrPI, NaPc2, inhibidores del factor VII
 3. Inhibidores de la trombina:
 - a. Inhibidores del factor Xa: antistatina, TAP (tick anticoagulant peptide), DX9065, lefaxina, fondaparinux, terostatina, YM-75466, ZK-807834
 - b. Anticuerpos contra el factor IXa y Xa
 - c. Activadores de la vía de la proteína C: derivados de la proteína C, trombomodulina
 - d. Inhibidores selectivos de la trombina: argatrobán, bivaluridina, efegatrán, H376/95, hirugén, inogatrán, melagatrán, napsagatrán, UK-156406, xime-lagatrán
- B. Antiagregantes plaquetarios
- Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: XV459, roxifibán
- C. Nuevos fibrinolíticos
- Mutaciones en la molécula de t-PA: E6010, pamiteplasa
 - Híbridos de t-PA y urocinasa: amideplasa
 - Anticuerpos monoclonales antifibrina
-

TABLA 7 (*Continuación*)
Tratamiento de los síndromes coronarios agudos

-
- Estafilocinasa recombinante
 - Activador tisular del plasminógeno de origen animal: BAT-PA, rDSPAa1
 - Fibrolasa
 - Lisosomas de estreptocinasa
- D. Fármacos cardioprotectores
- Reducir la concentración de calcio intracelular
 - Inhibir el intercambiador sodio/calcio: KB-R7943
 - Inhibir el intercambiador sodio/protones: cariporide, HOE694, SMP-300
 - Inhibidores de la HMG CoA reductasa
 - Dadores de óxido nítrico
 - Bradicardizantes selectivos: ivabradina
 - Mejorar el metabolismo cardíaco: trimetazolina
 - Antioxidantes
 - Agonistas de canales de potasio regulados por ATP: nicorandilo
- E. Fármacos que estabilizan la placa de ateroma (tabla 8)
-

TABLA 8
Estrategias terapéuticas para prevenir la proliferación de la íntima vascular y la restenosis coronaria

-
1. Oligonucleótidos antisentido frente a
 - Factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF β)
 - Genes que regulan el ciclo celular (PCNA, Cdc-2, cdk-2, c-myb, c-myc, Rb, E2F)
 2. Ribozimas frente a c-myb, PCNA y TGF β
 3. Bloqueantes de las señales intracelulares (mutantes dominantes negativos del protooncogen Ras, Raf cinasa)
 4. Sobreexpresión de los inhibidores del ciclo celular (p21, p27 y p53)
 5. Transfección vascular del gen de la NOSe
 6. Fármacos que inhiben las cinasas dependientes de ciclinas: flavopiridol, CVT-113
 7. Fármacos administrados a través de stents
 - Antiproliferativos: actinomicina D, paclitaxel, sirolimus
 - Inhibidores de metaloproteinasas: batimastat
 - Inhibidores del VEGF: tranilast
 - Angiopeptina
 - Inhibidores de tirosina cinasa: ST638
 - Oligonucleótidos antisentido c-myc
 - Antitrombóticos: NO, inhibidores de GPIIb/IIIa, hirudina, iloprost
 - Otros: estradiol, metilprednisona,
-

PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular. Rb proteína del retinoblastoma. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Anticoagulantes, antiagregantes y fibrinolíticos

Diversos anticoagulantes se encuentran en fase de desarrollo (Tabla 7): a) heparinas de bajo peso molecular, que presentan un menor riesgo de producir hemorragias (son menos anticoagulantes y más antitrombóticas) que la heparina no fraccionada. En la actualidad, se estudia su utilidad en el tratamiento de la trombosis venosa o arterial, de los síndromes coronarios agudos y del ictus isquémico y trombótico, así como en la prevención de la restenosis coronaria y de los accidentes tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular. Presentan una semivida de 15-18 horas y en estudios de fase III ha resultado ser más efectivas que la heparina no fraccionada en la profilaxis en la trombosis venosa. b) Inhibidores del complejo factor tisular-factor VIIa. El NaPc2 es una proteína aislada del *Ancylostoma caninum* que inhibe el factor VIIa en el complejo TF-VIIa y presenta una semivida de 60 horas. c) Inhibidores de la trombina. En este grupo se incluyen: los inhibidores directos (hirudina, bivaluridina, argatrobán, melagatrán, ximelagatrán, inogatrán, efegatrán, napsagatrán, UK-156406), los inhibidores del factor Xa, los anticuerpos contra el factor IXa y Xa y los activadores de la vía de la proteína C (derivados de la proteína C, trombomodulina). Entre los inhibidores del factor Xa está el pentasacárido fondaparinux (1.728 Da), que presenta una semivida de 15-18 horas y que en estudios de fase III ha resultado más efectivo que la enoxaparina en la profilaxis en la trombosis venosa.

Los inhibidores directos de la trombina bloquean tanto la trombina circulante como la unida a fibrina, reduciendo la actividad de la trombina más que las heparinas clásicas o de bajo peso molecular; tampoco son inactivados por las heparinasas, produciendo una respuesta anticoagulante más predecible y no producen trombocitopenia. Un reciente meta-análisis ha demostrado que los inhibidores directos de la trombina bivalentes (hirudina, bivaluridina, que se unen al punto catalítico y al punto de reconocimiento del sustrato) son más efectivos que la heparina no fraccionada en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, aunque la incidencia de hemorragias graves sea más alta. Por el contrario, los univalentes (sólo se unen al punto catalítico) no han demostrado ser superiores a la heparina en estas circunstancias.

En fase de investigación preclínica se encuentran diversos *inhibidores de la adhesión plaquetaria* (anticuerpos monoclonales frente al complejo glucoproteína Ib/IX o el factor de von Willebrand).

Los antiagregantes plaquetarios previenen la trombosis intravascular y alteran el curso de la enfermedad aterosclerótica. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria, que representa la vía final común de la agregación plaquetaria inducida por múltiples agonistas (serotonina, adrenalina, vasopresina, AII, trombina, tromboxano A₂, factor activador plaquetario), reducen la incidencia de angina y reinfarto en pacientes con angina inestable y/o infarto de miocardio sin onda Q y previenen la reoclusión coronaria en pacientes sometidos a intervenciones percutáneas coronarias (angioplastia, implantación de **stents**). Sin embargo, desconocemos la dosis y duración ideal del tratamiento, el riesgo de hemorragias o las ventajas/riesgos de su asociación con aspirina, heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular y fibrinolíticos. Los nuevos fármacos deberán producir una inhibición prolongada de la GPIIb/IIIa, evitando las fluctuaciones en los niveles plasmáticos que favorecen la aparición de efectos protrombóticos; ello se consigue diseñando fármacos que presenten una alta afinidad por su receptor, una lenta velocidad de disociación del mismo (fast-onset, slow-offset) y una semivida prolongada.

Los *nuevos fibrinolíticos* en estudio deben presentar alta especificidad por la fibrina del coágulo, mayor resistencia frente al PAI-1 y una semivida que permita administrarlos en bolo. En este grupo se incluyen: a) híbridos de t-PA y urocinasa (la amideplasa es la fusión del N-terminal del rt-PA y del C-terminal de la porción catalítica de la urocinasa), b) anticuerpos monoclonales antifibrina, c) estafilocinasa recombinante (rSTAR, menos antigénica que la estreptocinasa), d) activadores del plasminógeno derivados de la saliva del vampiro *Desmodus rotundus* (BAT-PA, rDSPAA1), e) fibrolasa, obtenida del *Agkistrodon contortrix contortrix*, f) lisosomas de estreptocinasa, que reducen su actividad antigénica y g) modificaciones de la molécula del rt-PA. A este último grupo pertenecen el E6010 (mutación cisteína-84-serina en el dominio del factor de crecimiento epidérmico) y la pamiteplasa (delección del dominio kringle 1 y mutación arginina-glutamina en K2).

C. Tratamiento de la restenosis coronaria

El éxito de los procedimientos percutáneos coronarios (angioplastia, **stents**) está limitado por la posterior aparición de hiperplasia neointimal

y acúmulo de matriz extracelular en la capa media, que reducen la luz vascular y facilitan la restenosis y los procesos de isquemia miocárdica. En modelos animales, es posible prevenir y/o revertir este proceso, pero en la clínica ninguno de los fármacos ensayados (IECAs, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, fármacos citotóxicos) ha inhibido la restenosis posangioplastia coronaria.

Terapia génica de la restenosis coronaria. La inhibición del ciclo celular ha sido la estrategia más utilizada para inhibir la migración y proliferación de las CMLV e inhibir la proliferación neointimal y la restenosis coronaria. La progresión del ciclo celular está facilitada por diversas ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (Cdks) y se inhibe por proteínas que se unen a las Cdks e inhiben su acción o CdkIs (familias INK: p14-19; CIP7KIP: p21, p27 y p57). Las CdkIs están inducidas por los genes p53 y de la proteína del retinoblastoma. En la célula en reposo, la proteína Rb inhibe la actividad del factor de transcripción E2F, que activa los genes que promueven la proliferación celular. Tras un estímulo mitogénico, el complejo ciclina D-Cdk4 hiperfosforila la proteína del retinoblastoma, produciendo su disociación del E2F, que entonces es capaz de activar la expresión de los genes de las ciclinas A, B y E y de la Cdk1. Los factores de transcripción GATA-6 y GAT también inhiben la proliferación celular por inducir la expresión de p21 durante el ciclo celular. El NO disminuye la expresión de Cdk2 y ciclina A y aumenta p21, facilitando también la parada del ciclo celular. En la actualidad, el estudio REGENT analiza si la transfección de la NOS previene la restenosis intra-stent.

Las estrategias utilizadas para inhibir la proliferación neointimal se resumen en la Tabla 8; sin embargo, todas ellas presentan el problema de que la transducción adenoviral produce una reacción inflamatoria, particularmente cuando se administran por vía intraluminal, que puede contribuir a la hiperplasia neointimal y facilita la trombosis. El único estudio positivo es el PREVENT I, que demostró en pacientes con arteriopatías sublinguales graves que el tratamiento *ex vivo* de injertos autólogos de vena safena con oligonucleótidos antisentido frente al factor de transcripción E2F reducía al cabo de 12 meses la incidencia de reoclusiones del injerto. El reciente análisis de los resultados preliminares del estudio PREVENT II demuestran una reducción del 40% de la estenosis crítica tras 12 meses de seguimiento.

Para evitar estos inconvenientes, se están desarrollando fármacos que inhiben las Cdk's (flavopiridol: Cdk's 1,2,4 y 7; CVT-113: Cdk2) o que paran el ciclo en G1 (sirolimus, paclitaxel). El paclitaxel es un antitumoral que estabiliza los microtúbulos en un estado despolarizado. El sirolimus es un fármaco liposoluble que atraviesa las membranas y se acumula a nivel citoplasmático en las CMLV, donde se une a su receptor intracelular, la proteína de unión FKBP12, aumenta la expresión de p^{27kip1} e inhibe la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, la cdk2, así como la progresión del ciclo celular y la proliferación y migración de las CMLV coronarias. Recientemente, se ha demostrado que los *stents* recubiertos con paclitaxel o con sirolimus disminuyen la restenosis coronaria y que este efecto se mantiene a lo largo del tiempo. Los fármacos administrados a través de **stents** se resumen en la Tabla 8. En particular, los resultados obtenidos con el sirolimus, abren las puertas a otros fármacos moduladores del ciclo celular para prevenir la restenosis coronaria y la hiperplasia intimal. Están en marcha diversos estudios que analizan los efectos del recubrimiento del **stent** con batimastat (inhibidor de la MMP-1), metilprednisona (estudio STRIDE) y actinomicina D (estudio ACTION) para prevenir la estenosis intrastent y se diseñan otros para conocer el posible efecto beneficioso de los agonistas de los PPAR γ ; sin embargo, el tranilast (estudio PRESTO), un antiinflamatorio que inhibe la proliferación y migración celulares inducidas por los factores de crecimiento PDGF y TGF β 1; no ha modificado la restenosis. Debemos señalar que los **stents** actuales no son idóneos para administrar fármacos; es necesario diseñar **stents** microporosos, reabsorbibles y biodegradables (de ácido poli-l-láctico) y recubrimientos que permitan almacenar mayores concentraciones de fármacos y que los liberen durante un tiempo prolongado. Además, es necesario aclarar el posible riesgo de trombosis tardía observada con los **stents** de paclitaxel.

D. Arteriogénesis cardíaca

Un porcentaje importante de pacientes con isquemia miocárdica no puede someterse a técnicas de revascularización percutánea o de cirugía cardíaca o persisten sintomáticos aún tras tratamiento médico in-

tensivo. En ellos, una alternativa terapéutica sería estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos que irrigen el miocardio isquémico. En la vida posnatal existen dos formas de crecimiento vascular: a) la angiogénesis o formación de nuevas redes capilares a partir de estructuras vasculares preexistentes y b) la arteriogénesis, que implica el desarrollo de nuevos capilares y de arterias colaterales a partir de las arterias existentes. Este proceso se produce en respuesta a la oclusión vascular en pacientes con cardiopatía isquémica. Las células endoteliales se encuentran rodeadas por la membrana basal que contiene colágeno tipo IV, laminina y fibronectina; para poder formar nuevos vasos, las células endoteliales liberan MMs (1, 2, 8, 9 y 13) que degradan la membrana subendotelial en el punto donde se formará el nuevo vaso. Los macrófagos activados en zonas inflamatorias o isquémicas liberan citocinas que facilitan la liberación de las MMPs por las células endoteliales y la arteriogénesis cardíaca.

Diversas moléculas estimulan (factores de crecimiento endotelial vascular- VEGF, transformante-TGF y fibroblástico-FGF, angiogenina y angiopoyetinas) o inhiben la angiogénesis (angiostatina, endostatina, trombospondina, factor 4 plaquetario, fragmento N-terminal de 16 kDa de la prolactina). Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), transformante (TGF) y fibroblástico (FGF-1 y 2) se han administrado por diversas vías (intravenosa-i.v., intracoronaria, transendocárdica, intracardíaca o epicárdica) para inducir arteriogénesis coronaria en pacientes con isquemia coronaria o de las extremidades inferiores. La expresión del VEGF aumenta en situaciones de isquemia e hipoxia y por distintas citocinas (TNF α , IL-1), TGF y prostaglandina E2 y sus efectos están mediados a través de dos receptores, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR2 (flk-1). El VEGF induce la proliferación y migración de las células endoteliales, aumenta la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y la permeabilidad vascular y activa diversas metaloproteinasas (MMP-2) y activadores del plasminógeno tipo-urocinasa que degradan la matriz extracelular. La extravasación de plasma y proteínas plasmáticas (fibrina) hacia el espacio intersticial facilita la aparición de edemas, particularmente en pacientes con isquemia de las extremidades inferiores. Sin embargo, el estudio FIRST, que comparó los efectos de FGF-2 frente a placebo en pacientes anginosos, no pudo demostrar efecto beneficioso alguno

al cabo de 90 días sobre la capacidad de ejercicio o la incidencia de angina. Tampoco el estudio VIVA pudo demostrar beneficio en pacientes anginosos tratados por vía intracoronaria e i.v. con VEGF. Recientemente, se ha demostrado que la MCP-1, pero no el VEGF, estimula el crecimiento de los vasos colaterales a través de un proceso de remodelado de los ya existentes. Sin embargo, muy recientemente se ha demostrado que la administración intracoronaria de FGF-4 (Ad5FGF-4) es bien tolerada y mejora la perfusión coronaria en pacientes con angina crónica estable.

En los próximos años debemos conocer cuales son los factores angiogénicos más adecuados, la vía de administración más idónea, los efectos terapéuticos y las reacciones adversas que producen, así como el tipo de pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento. FGF y VEGF y sus receptores se encuentran sobreexpresados en tejidos isquémicos, en tumores malignos y en pacientes con retinopatía diabética y VEGF y MCP-1 facilitan el acúmulo de macrófagos activados en la placa de ateroma. Por ello, es necesario descartar que la administración de factores angiogénicos no acelera el crecimiento tumoral, no produce angiomas o neovascularización de la placa de ateroma y no acelera su progresión o su ruptura. De hecho, el VEGF produce hemangiomas en el ratón y acelera el proceso de aterosclerosis en ratones carentes de ApoE.

E. La respuesta inflamatoria como diana terapéutica en la patología cardiovascular

Ya a finales del siglo XIX se propuso que la arteriosclerosis es intrínsecamente un proceso inflamatorio. Las placas más inestables son aquéllas con un alto contenido lipídico, marcada vascularización, fina cubierta fibrosa (menor contenido de colágeno y de CMLV productoras de matriz extracelular) e importante componente inflamatorio (presencia de monocitos/macrófagos y linfocitos T activados). A nivel de la placa, las células inflamatorias activadas tienen potencial para:

- a) Liberar citocinas (IL-1 β y 6, interferón γ , TNF α , endotoxinas), que estimulan la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de las CMLV, inducen la oxidación de las LDL, inhiben

la expresión de la NOSe y estimulan la liberación de factor tisular, que activa la cascada de la coagulación y facilita la obstrucción trombótica coronaria tras la rotura de la placa. Las citocinas también inhiben la síntesis de la matriz extracelular a la vez que aumentan la liberación de MMP; ambos efectos debilitan la cápsula fibrosa, desestabilizan la placa y facilitan su posterior ruptura. Por todo ello, los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, moléculas de adhesión, citocinas) permiten predecir el riesgo cardiovascular del paciente.

- b) Convertir las propiedades antiadhesivas y anticoagulantes del endotelio en adhesivas y procoagulantes. Las células endoteliales estimuladas por citocinas y LDLox sobreexpresan en su superficie moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, selectinas E y P) que facilitan el paso de las células inflamatorias a la pared arterial, segregan moléculas quimiotácticas (MCP-1, M-CSF, IL-8) y promueven la trombogénesis.

La naturaleza del impulso inflamatorio es desconocida, aunque se ha propuesto una posible infección por *H. pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus o virus del herpes simple. Varios estudios han demostrado que en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q la administración de azitromicina o roxitromicina reduce los accidentes coronarios (muerte cardiovascular, hospitalización, infarto de miocardio o isquemia recurrente).

Para el tratamiento del proceso inflamatorio de la placa de ateroma se han desarrollado diversas estrategias (Tabla 9):

- 1) Antagonistas de la interacción leucocito-célula endotelial, de selectinas (de la glicoproteína de la selectina P de los neutrófilos o PSGL-1), integrinas (LFA-1, Mac-1) y citocinas (TNF α , MCP-1). En ratones en los que se suprime la expresión de MCP-1 disminuye la respuesta inflamatoria y se retrasa la progresión de la placa.
- 2) Inhibir la expresión de moléculas de adhesión o la activación del NF-kB.
- 3) Estabilizar la placa de ateroma, para prevenir su ruptura y la posterior trombosis oclusiva de la luz vascular.

TABLA 9

Tratamiento del proceso inflamatorio de la placa de ateroma

-
1. Antagonistas de la interacción leucocito-endotelio, de selectinas, integrinas y citoquinas
 2. Inhibir la expresión de moléculas de adhesión o la activación de NF- κ B.
 3. Estabilizar la placa de ateroma
 - a. Reducir el contenido de colesterol y el componente inflamatorio: estatinas, IECAs, agonistas de los PPARs
 - b. Inhibir las metaloproteinasas
 - c. Mejorar la disfunción endotelial: estatinas, IECAs
 - d. Restaurar el equilibrio trombosis-trombolisis: antagonistas de la plasmina y del factor tisular
 - e. Reducir el estrés de la pared vascular: β -bloqueantes
 - f. Antibióticos: macrólidos, quinolonas
 - g. Fármacos antioxidantes
-

PPARs: receptores nucleares de proliferación activados por proliferadores de peroxisomas.

F. Disfunción endotelial

Las células endoteliales ejercen un importante papel en la regulación del tono y de la estructura vascular, ya que liberan potentes mediadores vasodilatadores-antimitogénicos (NO, prostaglandina E₂, prostaciclina-PGI₂) y vasoconstrictores-mitogénicos (endotelinas, tromboxano A₂). Diversos mediadores vasodilatadores (acetilcolina, cininas, sustancia P) estimulan sus receptores específicos endoteliales y estimulan la síntesis de NO y PGI₂. A su vez, las células endoteliales contienen diversas enzimas (ECA, ECE, EPN) que regulan los niveles de AII, ET-1, péptidos natriuréticos auriculares y cininas.

La disfunción endotelial es un proceso caracterizado por una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio que aparece en pacientes con HTA, IC, diabetes, aterosclerosis o vasculopatías postransplante, en fumadores o en presencia de un aumento del estrés oxidativo. Este cuadro ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis/liberación de NO, a la degradación del NO por radicales libres y/o a un predominio de sustancias vasoconstrictoras (p.ej. ET-1 o AII) que, además, aumentan la producción de radicales libres. Como muestra la Figura 1, la disfunción

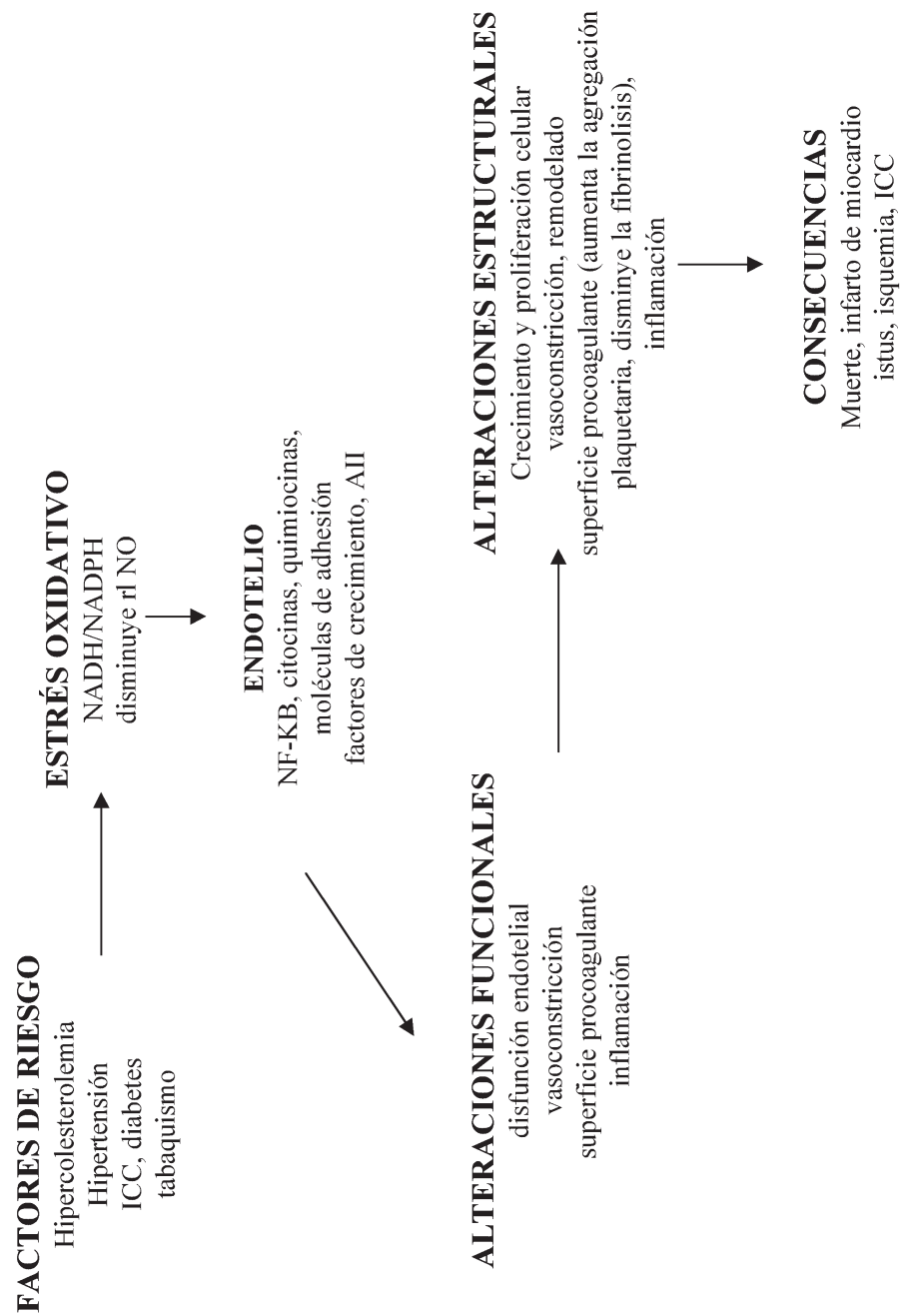


FIGURA 1. Mecanismos implicados en la lesión vascular.

endotelial produce vasoconstricción arterial, facilita el acúmulo de monocitos y macrófagos en la pared vascular y estimula la expresión de moléculas de adhesión y citocinas por las células endoteliales o las CMLV, la agregación plaquetaria y el crecimiento, migración y proliferación de las CMLV.

Diversos grupos de fármacos mejoran la disfunción endotelial:

a) *Fármacos que aumentan los niveles de NO*. Dado que la disfunción endotelial se asocia a una reducción de la síntesis/liberación o a una mayor degradación del NO, una alternativa podría ser utilizar precursores (L-argi-

TABLA 10

Fármacos que revierten la disfunción endotelial

-
1. Fármacos que aumentan los niveles tisulares de óxido nítrico
 - Donadores directos: NO gas, nitroprusiato sódico, sal de Angeli's, derivados p-nitrosofosfato, dietilamino/NO, dietilenetriamina/NO, sidnoniminas, furoxanos
 - Donadores que requieren metabolización previa: nicorandilo
 - Donadores bifuncionales: NO-AINEs (S-NO-diclofenaco), S-NO-N-acetil-l-cisteína, S-NO-glutation, nitroaspirinas (NCX-4016, NCX-4215)
 - Precursores del NO: L-arginina
 2. Fármacos que aumentan la actividad biológica del NO endógeno: estatinas, IECA, ARAII, calcioantagonistas, β -bloqueantes
 3. Transferencia génica de la NOSe en la pared arterial
 4. Terapéutica hormonal sustitutoria: estrógenos
 5. Fármacos antioxidantes
 - Enzimáticos: superóxido dismutasa, catalasa, glutathione peroxidasa
 - Antioxidantes hidrosolubles: ácido ascórbico (vitamina C), bilirrubina, glutathione
 - Antioxidantes liposolubles: α -tocoferol (vitamina E), coenzima Q10, β -caroteno (provitamina A), licopeno
 - Polifenoles del vino y del té
 - Sobreexpresión de enzimas antioxidantes en la pared vascular (NOSe, xantino oxidasa)
 - Inhibidores del sistema renina-angiotensina: IECA, ARAII
 - Otros: Estatinas, tiazolidindionas
 6. Heme-oxigenasa-1 (HO-1)
-

ARAI: antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

nina) o fármacos dadores de NO (Tabla 10). Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos que confirmen la seguridad y eficacia de los fármacos diseñados como alternativa a los nitratos clásicos. Sí disponemos de fármacos que aumentan la actividad biológica del NO endógeno y mejoran la disfunción endotelial: estatinas (ya comentado), IECAs, calcioantagonistas y β -bloqueantes. Los *IECAs* inhiben la síntesis de AII y la activación de la oxidasa NADP/NADPH, disminuyendo la degradación de NO a la vez que aumentan los niveles de bradicinina que, a su vez, libera NO y PGI₂. Los *ARAI* también aumentan los niveles de NO, pero este efecto es secundario al hecho de que la AII estimula los receptores AT₂. Algunos *calcioantagonistas* de la familia de las dihidropiridinas aumentan la actividad de la NOSe y la liberación de NO por la célula endotelial (nitrendipino, amlodipino). Ello es el resultado de la sobreexpresión de la NOSe, un aumento en la actividad de la superóxido dismutasa y una disminución de la [Ca] en la célula endotelial secundaria al bloqueo de los canales de Ca tipo-L. También los *β -bloqueantes* aumentan la liberación endotelial de NO en pacientes hipertensos. El fármaco más potente del grupo es el nebivolol, cuyas acciones parecen estar mediadas a través de receptores serotoninérgicos.

b) Otra alternativa es la *transferencia génica de la NOSe* en la pared arterial, que en modelos animales aumenta la producción local de NO, revierte la disfunción endotelial, inhibe el crecimiento y migración de las CMLV (disminuye la expresión de Cdk2 y ciclina A y aumenta la de p21) y la proliferación de la matriz extracelular y suprime la hiperplasia neointimal producida tras la lesión vascular con un catéter-balón. El NO también inhibe la actividad del NF- κ B y la expresión de moléculas inflamatorias en la pared arterial.

c) *Fármacos antioxidantes*. El estrés oxidativo, representado por la oxidación de las LDL y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO: anión superóxido O₂⁻, peróxido de hidrógeno H₂O₂) juega un importante papel en la génesis de la disfunción endotelial. Las concentraciones de ERO también aumentan en pacientes con isquemia-reperfusión coronaria, fibrilación auricular crónica o IC sintomática. Las LDLox y las ERO participan también en la respuesta inflamatoria que facilita la formación/progresión/rotura de la placa de ateroma, en la proliferación de las CMLV, responsable del remodelado vascular, y la restenosis coronaria y en la apoptosis cardíaca, posiblemente a través de la expresión

del protooncogen proapoptótico p66^{shc}. Tres sistemas enzimáticos facilitan el estrés oxidativo: la xantino oxidasa, la NOSe en su forma desacoplada y las oxidasas NADP/NAPDH, que son la principal fuente de radicales superóxido. La AII y diversas citocinas aumentan la actividad de las oxidasas NADP/NAPDH e inducen la producción de radicales libres.

Los ERO producen disfunción endotelial (inactivan el NO e inhiben la NOSe) e inhiben las acciones vasodilatadora, antiagregante plaquetaria y antimitogénica del NO y activan el SRAA. A su vez, la AII, a través de la activación de los receptores AT1, estimula las oxidasas NADP/NAPDH y aumenta la producción de ERO a nivel cardíaco y en la pared vascular. Además, las ERO aumentan el tono vascular y la peroxidación lipídica, regulan la migración y crecimiento de las CMLV, activan las proteínas cinasas activadas por mitógenos y diversas caspasas y estimulan la expresión de factores protrombóticos (factor tisular, PAI-1) y la agregación plaquetaria, aumentando el riesgo trombogénico. También facilitan la interacción entre las células inflamatorias, las endoteliales y las CMLV e incrementan la expresión de NF- κ B que, a su vez, aumenta la expresión de citocinas, quimiocinas (MCP-1) y moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM), jugando un papel central en la génesis de procesos inflamatorios cardiovasculares (aterosclerosis, HTA, restenosis). Así pues, las ERO representan un punto de unión entre hiperlipidemia, disfunción endotelial y lesión vascular, por lo que las estrategias terapéuticas dirigidas a reducir el estrés oxidativo celular deberían revertir la disfunción endotelial y prevenir la lesión vascular.

A nivel de la placa de ateroma, los fármacos antioxidantes actúan inhibiendo la peroxidación de las LDL, la expresión de moléculas de adhesión, el acúmulo de monocitos y la producción de ERO. Además, inhiben la citotoxicidad de las LDLox y ERO sobre las células endoteliales, mejorando la disfunción endotelial en pacientes fumadores o con cardiopatía isquémica. Los ensayos clínicos han demostrado que las vitaminas C y E y el β -caroteno mejoran la función endotelial, inhiben la agregación plaquetaria y disminuyen el riesgo de ruptura de la placa; sin embargo, los ensayos clínicos controlados que han analizado su utilidad en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica han demostrado resultados dispares sobre la reducción de la incidencia de eventos coronarios no fatales y que no modifican o aumentan la mortalidad. Estos malos resultados han sido atribui-

dos a que el tratamiento es demasiado tardío, la corta duración de los estudios (menos de 4 años de seguimiento), la administración de dosis inadecuadas, el desconocimiento del grado de estrés oxidativo basal y del efecto antioxidante producido por el tratamiento o a que aún no se ha encontrado el antioxidante eficaz. Sin embargo, algunos estudios sugieren la existencia de una relación inversa entre el consumo de alimentos ricos en flavonoides (vino, té) y las enfermedades cardiovasculares.

d) La *heme-oxigenasa-1 (HO-1)* se expresa en la pared arterial en respuesta a estímulos inflamatorios (LDLox, citocinas, ERO) y exhibe propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antioxidantes que protegen a la pared vascular en pacientes con HTA, aterosclerosis o posangioplastia. El gen hHO-1 degrada el heme a monóxido de carbono, ferritina y bilirrubina, que aumentan la producción de NO y disminuyen la formación de ERO y de LDLox. Por tanto, la sobreexpresión de HO-1 podría ser un nuevo abordaje de las respuestas vasoconstrictora e inflamatoria asociadas a la progresión de las lesiones ateromatosas y a la restenosis posangioplastia.

G. Nuevos fármacos antiarrítmicos

El tratamiento de las arritmias cardíacas ha sufrido importantes cambios en los últimos 10 años. Ello ha sido consecuencia de la demostración de que muchos fármacos antiarrítmicos (FA) son inefectivos y que en pacientes con un infarto de miocardio previo, los FA del grupo I (bloqueantes de los canales de Na) producen efectos proarrítmicos que pueden poner en peligro su vida. Este hallazgo, unido a los buenos resultados obtenidos con amiodarona y sotalol en pacientes con taquicardia/fibrilación ventricular, desplazaron el interés hacia los FA del grupo III, que prolongan la duración del potencial de acción (DPA) y de los períodos refractarios (PR) cardíacos a dosis a las que no modifican la velocidad de conducción intracardiaca. Sin embargo, y a pesar de su efectividad y de sus mínimos efectos proarritmogénicos, la amiodarona presenta una alta incidencia de reacciones adversas, algunas graves (fibrosis pulmonar, hipo/hipertiroidismo, hepatopatías), que limitan su utilidad y presenta una farmacocinética compleja, persistiendo en el organismo el fármaco y sus metabolitos activos hasta 90 días después de suspender el tratamiento. A su vez, el sotalol prolon-

ga el intervalo QT del ECG y puede producir taquiarritmias ventriculares polimórficas (*torsades de pointes*) que obligan a suspender el tratamiento si el intervalo QTc es > 500 ms.

Todo ello estimuló la búsqueda de nuevos FA del grupo III, más efectivos y seguros. La Tabla 11 muestra los FA en desarrollo. El primer grupo es el de los FA que bloquean de forma selectiva el componente rápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kr}). Sin embargo, estos FA prolongan la DPA a frecuencias lentas, pero este efecto desaparece al aumentar la frecuencia cardíaca; este fenómeno, denominado «*reverse use-dependence*» disminuye su efectividad en presencia de taquiarritmias y facilita la aparición de *torsades de pointes*. El riesgo de *torsades de pointes* es mayor en mujeres y en pacientes con bradicardia, hipopotasemia hipertrofia cardíaca, que reciben fármacos o presentan patologías que también prolongan el intervalo QTc (anti-depresivos, fenotiazinas, macrólidos, antifúngicos, antihistamínicos H1, etc). Otra estrategia es diseñar FA que bloquean diversos canales iónicos y receptores y otra «mejorar el perfil» de algunos FA ya comercializados. Así, han aparecido la dronedarona, un derivado de yodado de la amiodarona y la trectilida, un derivado de la ibutilida activo por vía oral.

TABLA 11
Nuevos fármacos antiarrítmicos del grupo III

1. Bloqueantes selectivos de la I_{Kr} : dofetilida, ibutilida, trectilida.	
2. Bloqueantes de la I_{Kr} y de los $R\beta 1$: sotalol, ersentalida	
3. Fármacos con múltiples acciones:	
Ambasilida	Bloquea I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL}
Azimilida*	Bloquea I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Na} e I_{CaL} , $R\beta 1$ y RM2
BRL-32872	Bloquea I_{Kr} e I_{CaL}
Clofilium*	Bloquea I_{Ks} e I_{to}
Ibutilida	Bloquea I_{Kr} y aumenta I_{Na}
Dronedarona*	Bloquea I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Na} e I_{to}
Tedisamilo*	Bloquea I_{Kr} e I_{to} (I_{KATP})
Trectilida	Similares a las de la ibutilida
4. Bloqueantes selectivos de la I_{Kur} :	

I_{Na} e I_{CaL} : corrientes de entrada de sodio y de calcio (a través de los canales tipo-L)

I_{to} : corriente transitoria de salida de potasio. I_{Kur} , I_{Kr} e I_{Ks} : componentes ultrarápido, rápido y lento de la corriente rectificadora tardía. I_{KATP} : corriente de salida de potasio sensible a ATP. $R\beta 1$: receptores β -1 adrenérgicos RM2: receptores muscarínicos-M2.

Nuevas estrategias antiarrítmicas. Recientemente se ha demostrado que la patología cardíaca que cursa con un aumento en la incidencia de arritmias (HTA, IC, cardiopatía isquémica, valvulopatías), produce cambios en las propiedades eléctricas (expresión de canales y bombas de la membrana) y morfológicas (fibrosis, hipertrofia, isquemia, inflamación), a los que se denomina *remodelado cardíaco*. Estos cambios: a) constituyen el sustrato arritmogénico que en ocasiones inicia y con seguridad mantiene y autoperpetúa la arritmia. b) Presentan importantes diferencias dependiendo del proceso patológico subyacente, lo que explicaría porqué una misma arritmia responde de forma muy distinta a un determinado fármaco en función del sustrato que la genera y/o mantiene. c) El remodelado puede modificar la diana sobre la que actúan los fármacos. Así, en la fibrilación auricular disminuye la densidad de determinados canales de potasio sobre los que actúan los FA del grupo III, lo que explicaría su pobre eficacia terapéutica.

Todos estos hallazgos han llevado a proponer un nuevo abordaje en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Mientras que durante más de 70 años se habían utilizado fármacos para controlar la actividad eléctrica que observábamos en el electrocardiograma utilizando fármacos que bloquean corrientes iónicas y/o receptores, en el momento actual se piensa que el objetivo es prevenir o revertir el sustrato arritmogénico que genera/mantiene la arritmia, ya sea: a) suprimiendo los factores que desencadenan la arritmia, b) previniendo la evolución de la enfermedad que crea el sustrato arritmogénico. Ello ha llevado a una nueva forma de enfocar el tratamiento antiarrítmico. Como ejemplo analizaremos el proceso de remodelado eléctrico ventricular en pacientes con infarto de miocardio (IM) previo.

En pacientes con IM previo, existen diversas alteraciones estructurales que facilitan la aparición de arritmias ventriculares: a) la fibrosis, que disocia los haces de células cardíacas y facilita la aparición de zonas de bloqueo de la conducción intraventricular, b) los cambios en la expresión y distribución de uniones estrechas (*gap-junctions*) que reducen la velocidad de conducción intracardíaca, c) la hipertrofia cardíaca, que aumenta la inhomogeneidad de los periodos refractarios ventriculares y d) el remodelado de la pared ventricular, que facilita la distensión de los miocitos cardíacos.

cos, lo que se traduce en un aumento en la disparidad de la refractariedad ventricular. En estas condiciones, las arritmias ventriculares pueden desencadenarse por episodios de isquemia recurrente, fluctuaciones del tono vegetativo y de la activación neurohumoral, alteraciones electrolíticas y fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma. En estos pacientes, la profilaxis de las arritmias ventriculares debería ir dirigida a prevenir la formación de la escara fibrótica y los cambios estructurales ventriculares, que constituyen el remodelado ventricular posinfarto. Para ello, en la fase aguda del infarto de miocardio deben administrarse fármacos que reducen el área infartada y/o en riesgo [fibrinolíticos, antiagregantes-aspirina, β -bloqueantes e IECAs]. Posteriormente, los esfuerzos deberían ir dirigidos a prevenir la isquemia coronaria (nitratos, β -bloqueantes, verapamilo, diltiazem), retrasar la progresión de la placa de ateroma (estatinas), revertir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca (IECAs, espironolactona) e inhibir la activación neurohumoral (β -bloqueantes, IECA, espironolactona, ARAII).

H. Terapia génica de las enfermedades cardiovasculares

Los resultados de los ensayos de fase I pueden calificarse de esperanzadores, habiéndose demostrado que es posible aumentar el flujo regional y evitar la amputación de miembros inferiores, mejorar déficits sensoriales en pacientes con neuropatía isquémica periférica, aumentar la tolerancia al ejercicio y la perfusión coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica o disminuir el rechazo en injertos vasculares en las extremidades inferiores. Sin embargo, estos estudios incluyen un grupo reducido de pacientes seleccionados, que representan una muestra de la población general y esperan su confirmación en ensayos clínicos a gran escala.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares (IC, HTA, vasculopatías coronarias, cerebrales o periféricas) son procesos multigénicos y multifactoriales. Ello implica que pueden ser múltiples las alteraciones genéticas implicadas en su génesis y que incluso si alcanzamos terapias génicas seguras y eficaces, será necesario combinarlas con los tratamientos médicos convencionales. En la actualidad, el éxito de la terapia génica se ve limitado, entre otros factores, por la ausencia de vectores ca-

paces de transportar el material genético a la célula diana, lo que se traduce en una expresión génica pobre y transitoria. Es pues necesario: a) disponer de vectores con una alta selectividad tisular y que no produzcan reacciones inmunológicas e inflamatorias, b) seleccionar la vía óptima de administración que permita alcanzar una expresión génica estable y persistente en el punto deseado y reduzca la incidencia de reacciones adversas asociadas a la expresión génica en otros tejidos; c) asegurar que no se alteran las células germinales. En los últimos años están adquiriendo un notable desarrollo los vectores no víricos, entre los cuales se encuentran los liposomas de carácter catiónico, las microesferas biológicamente erosionables y los complejos ligando de polilisina. La expresión génica selectiva cardíaca podría alcanzarse utilizando promotores específicos (*mlc-v*: cadena ligera de la miosina ventricular; α *a-mhc*: cadena pesada de la miosina cardíaca; cTNT: gen promotor de la troponina T cardíaca) por vía intracavitaria. La transferencia coronaria de VEGF podría permitir alcanzar una revascularización cardíaca sin estimular la neovascularización en otros territorios vasculares.

I. Modulación farmacológica de la apoptosis

La muerte celular programada juega un importante papel en la regulación de la homeostasis cardiovascular. En condiciones patológicas, su papel puede ser perjudicial o beneficioso, dependiendo del momento, intensidad y tipo de célula en la que el proceso tiene lugar. Así, la apoptosis es un proceso que podría prevenir la progresión de la placa de ateroma o de la hiperplasia neoíntima, mientras que una apoptosis excesiva a nivel de la placa de ateroma puede facilitar su ruptura y a nivel de los miocitos cardíacos facilitaría la progresión de la ICC.

El proceso de apoptosis está regulado por el equilibrio existente entre proteínas proapoptóticas de las subfamilias Bax (Bax, Bak, Bcl-xS/L) y BH3 (Bid, Bad, Bik/Nbk/Blk, Bim/Bod, Hrk/DP5) y proteínas antiapoptóticas (Bcl2, BclxL, BclB, Bclw). La mitocondria juega un papel central en la apoptosis por 3 mecanismos: a) la alteración del transporte de electrones, de la fosforilación oxidativa y de la producción de ATP, b) la liberación de citocromo c al citoplasma a través de poros de la membrana mitocondrial, donde activa el factor estimulante de la apoptosis (apaf-1) y las

caspasas 3 y 9; las caspasas, además, inactivan las proteínas antiapoptóticas (Bcl, BclxL) e incluso las convierten en fragmentos proapoptóticos. c) La alteración del potencial redox, que conduce a un aumento en la producción de ERO. Las ERO facilitan esta liberación a través de un poro activado por proteínas proapoptóticas de las subfamilias BH3, lo que altera la cadena transportadora de electrones y produce más ERO cerrando el círculo vicioso. Por el contrario, las proteínas antiapoptóticas son capaces de cerrar el poro mitocondrial y de formar en el citoplasma un complejo con la caspasa 9, el apaf-1 y el citocromo c, impidiendo su activación.

En pacientes con cardiopatía isquémica o con IC aumentan los niveles citoplasmáticos de proteínas proapoptóticas, citocromo c mitocondrial y caspasa-3 y disminuye la expresión de Bcl-2, lo que confirma que la apoptosis cardíaca juega un importante papel en la progresión de la enfermedad. Las células inflamatorias de la placa de ateroma producen citocinas (TNF α , FasL) y ERO, facilitando la apoptosis de las CMLV. La estimulación β -adrenérgica y la AII también inducen apoptosis de los cardiomiocitos, lo que podría explicar el aumento de mortalidad producido por los agonistas β -adrenérgicos en pacientes con IC.

Estos hallazgos sugieren que la terapéutica antiapoptótica podría salvar miocitos viables en pacientes con cardiopatía isquémica o IC y revertir los procesos de reoclusión coronaria. La sobreexpresión de Bcl2 y la supresión de la subfamilia Bax (BclxL) aumenta la supervivencia cardíaca, mientras que la inactivación de la caspasa-3 mejora la recuperación del miocardio aturdido y protege de la muerte a los miocitos cardíacos durante la isquemia. También se han utilizado análogos de los inhibidores endógenos de las caspasas [FLIP-caspasa 8, proteínas IAP-caspasas 3 y 9, zVAD-caspasas 8 y 10]. Estatinas, IECAs y algunos ARAII (candesartán) y β -bloqueantes (carvedilol) inhiben la apoptosis producida por mediadores inflamatorios, citocinas y ERO en modelos experimentales. Los agonistas de los canales mitocondriales sensibles a ATP y la superexpresión de la NOS mitocondrial suprimen los cambios de potencial mitocondrial y la apoptosis inducida por los ERO. No obstante, antes de proponer la terapéutica antiapoptótica en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares debemos conocer mejor cuál es el papel de la apoptosis en la génesis de la patología cardiovascular y las consecuencias que su inhibición podrían conllevar a largo plazo.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en los países occidentales y su incidencia sigue aumentando, lo que explica la intensa investigación y los numerosos fármacos actualmente en desarrollo para su tratamiento. Los continuos avances en nuestros conocimientos fisiopatológicos se traducen en la identificación de nuevas dianas y en el correspondiente desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. A su vez, los estudios de farmacogenómica abren nuevas perspectivas que permitirán en un futuro no muy lejano realizar un tratamiento específico e individualizado del paciente. En cualquier caso, la seguridad y eficacia de todas estas nuevas opciones terapéuticas vendrán determinadas por los resultados de los ensayos clínicos controlados, que serán el filtro que determinará la posición final de todas ellas.

REFERENCIAS

- Akao M, Ohler A, O'Rourke B *et al.* Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circ Res* 2001; 88: 1267-1275.
- Armstrong P, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:2862-2866.
- Barger P, Kelly D. PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 238-245.
- Brown WV. Novel approaches to lipid lowering: What is on the horizon? *Am J Cardiol* 2001; 87 (Suppl): 23B-27B.
- Corti R, Burnett J, Rouleau J *et al.* Vasoepitidase inhibitors. A new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104:1856-1862.
- Creemers E, Cleutjens J, Smits J *et al.* Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction. A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89: 201-210.
- d'Uscio L, Luscher T. Vasoepitidase inhibition and endothelial function in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2001;3 (supl 2): S6-14.
- Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-1052.
- Dzau V, Mann M, Ehsan A *et al.* Gene therapy and genomic strategies for cardiovascular surgery: the emerging field of surgenomics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 206-216.

- Duckers HR. Heme oxygenase-1 protects against vascular constriction and proliferation. *Nature Med* 2001; 7: 692-698.
- Epstein S, Kornowski R, Fuchs S *et al.* Angiogenesis therapy: Amidst the hype, the neglected potential for serious side effects. *Circulation* 2001; 104: 115-119.
- Fenster BE, Tsao PS, Rockson S. Endothelial dysfunction: Clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J* 2003; 146: 218-2226.
- Hammond K, McKimian D. Angiogenic gene therapy for heart disease: a review of animal studies and clinical trials. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 561-567.
- Hare JM. Oxidative stress and apoptosis in heart failure progression. *Circ Res* 2001; 89: 198-200.
- Heitsch H. Bradykinin B2 receptor as a potential therapeutic target. *Drug News Perspect* 2000; 13: 213-225.
- Herrera E, Herrera J, Rodríguez H *et al.* Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 61-66.
- Hirsh J. New anticoagulants. *Am Heart J* 2001; 142: S3-S8.
- Hofma S, Van Beusekom H, Serruys P *et al.* Recent developments in coated stents. *Curr Intervent Cardiol Rep* 2001; 3: 28-36.
- Hurlimann D, Enseleit F, Noll G *et al.* Endothelin antagonists and heart failure. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4:85-92.
- Ignarro L, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. A critical review. *Circ Res* 2002; 90: 21-28.
- Kelly D. The pleiotropic nature of the vascular PPAR gene regulatory pathway. *Circ Res* 2001; 89: 935-937.
- Khurana R, Martin J, Zachary I. Gene therapy for cardiovascular disease. A case for cautions optimism. *Hypertension* 2001; 38: 1210-1216.
- Lee CR, Watkins ML, Patterson JH *et al.* Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 9-18
- Lefer A, Scalia R, Lefer D. Vascular effects of HMG Co-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 281-287.
- Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
- Luft FC. Mechanisms and cardiovascular damage in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 594-598.
- McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1034-1053.

- Mendivil C, Sierra I, Pérez C *et al.* Antioxidantes y enfermedad vascular. *Clin Invest Arterioscl* 2002; 14: 26-40.
- Narula J, Haider N, Virmani R *et al.* Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-1189.
- Phillips K, Veenstra D, Oren E *et al.* Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. *JAMA* 2001; 286: 2270-2279.
- Pitt B, Zannad F, Remme W *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- Post M, Laham R, Selke F *et al.* Therapeutic angiogenesis in cardiology using protein formulations. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 522-531.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Scarborough R, Leiman N, Phillips D. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation* 1999; 100: 437-444.
- Shah P, Kaul S, Nilsson J *et al.* Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. *Circulation* 2001; 104: 2498-2502.
- Simons M, Bonow R, Chornos N *et al.* Clinical Trials in Coronary Angiogenesis: Issues, problems, consensus. An Expert Panel Summary. *Circulation* 2000;102:e73-e86.
- Sousa J, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: Drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003; 107: 2383-2389.
- Sriram V, Patterson C. Cell cycle in vasculoproliferative diseases. Potential interventions and routes of delivery. *Circulation* 2001; 103: 2414-2419.
- Swynghedaw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Revs* 1999; 79: 215-262.
- Tamargo J, Delpón E. Futuro del tratamiento farmacológico de las arritmias cardíacas. En: *Cardiología Clínica*. Eds. Bayés de Luna A, López-Sendón J, Attié F, Alegría Ezquerro E. Ed. Masson S.A., Barcelona. 2003: 861-882.
- Tamargo J. A review: Drug-induced torsades de pointes: from molecular biology to bedside. *Jap J Pharmacol* 2000; 83: 1-19.
- Tamargo J, Delpón E. Farmacología clínica de los nuevos medicamentos antiarrítmicos. *Rev Portug Cardiol* 2001; 20: 887-898.
- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.

- Turner S, Schwartz G, Chapman A *et al.* Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 2001; 19: 1-11.
- Udelson J, Smith W, Hendrix G *et al.* Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104:2417-2423.
- Vale P, Losordo D, Milliken C *et al.* Randomized single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2138-2143.
- Weir M, Dzau V. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12: 205S-213S.

Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real
Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera
gratitud por su mecenazgo:

CAJA MADRID

* * *

Farmaindustria

* * *

Laboratorios Rovi

* * *

Alcaliber, S. A.

Almirall Prodesfarma

Bristol-Myes Squibb, S. L.

Fundación Aventis

Grupo Ferrer Internacional

Industria Farmacéutica Cantabria

Laboratorios Esteve

Laboratorios Lilly

Laboratorios Menarini

Novartis Farmacéutica

Tedec-Meiji Farma, S. A.

* * *

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

* * *

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante, Badajoz,
Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real, Girona,
Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife, Tarragona,
Toledo y Zaragoza.